Münster 1937 No 4 Phil DiSS

Pharm. Chemie

Über die Einführung des Diäthylacetyl-Restes in Arzneimittel

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster

vorgelegt von
Erich Engelsing
aus Kohlscheid b. Aachen

1936

Druck: Heinrich Pöppinghaus o. H.-G., Bochum-Langendreer.

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Juli 1934.

Dekan: Herr Prof. Dr. Baumstark.
Referent: Herr Prof. Dr. H. P. Kaufmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547203_0131

Allgemeiner Teil.

Die Säuren der alifatischen Reihe verhalten sich im Organismus ähnlich wie die anorganischen Säuren. Sie üben eine lokale Reiz- und Ätzwirkung aus, wirken protoplasmaschädigend und daher antiseptisch, eine Eigenschaft, die nichts Spezifisches darstellt, da sie allein bedingt ist durch die Gegenwart freier Wasserstoffjonen [1]). Die Entfernung der Säuren aus dem Organismus erfolgt entweder durch Paarung mit Glucuronsäure, wodurch sie wasserlöslicher werden, oder aber durch Oxydation. Letzteres geschieht in der Weise, daß die Fettsäuren in β-Stellung zur Carboxylgruppe angegriffen und in β-Ketosäuren überführt werden. Bei der subcutanen Injektion von Diäthylessigsäure, die in nachstehenden Untersuchungen eine besondere Berücksichtigung finden soll, fanden Blum und Koppel [2]) im Harn des Hundes Methylpropylketon. Die Oxydation ist selbst bei Gegenwart eines tertiären Kohlenstoffatoms am β-Kohlenstoff erfolgt. Bei der α-Bromdiäthylessigsäure liegen ähnliche Verhältnisse vor.

Verschließt man die Carboxylgruppe durch den Rest des Ammoniaks, so wird die Wasserlöslichkeit herabgesetzt, und das neue Molekül vermag eine narkotische Wirkung zu erzeugen. Von der im freien Zustande wirkungslosen Diäthylessigsäure gelangt man so zum narkotischen Diäthylacetamid, dessen analoge Bromverbindung unter dem Namen Neuronal [3]) früher therapeutisch viel angewandt wurde. Die Amidbildung verringert einerseits die Wasserlöslichkeit, erhöht andererseits die Lipoidlöslichkeit und gestattet daher den hypnophoren

1) Oswald, Chem. Constit. u. pharmakolog. Wirkg., S. 96, Verlag Gebr. Bornträger, Berlin, 1924.

2) B. 44. 3576 (1911).

3) C. 1905, I, 635; D. R. P. 158 220.

Gruppen des Gesamtmoleküls, hier der CO- und Alkylgruppe und dem Halogen, eine spezifische Wirkung. Eine weitere Steigerung der narkotischen Wirkung wird erzielt durch den Verschluß der Carboxylgruppe mit dem Harnstoffrest an Stelle der Aminogruppe. Hier tritt neben die hypnophore Gruppe — CO — der ursprünglichen Säure noch die des Harnstoffrestes. So wird aus der wirkungslosen freien Diäthylessigsäure durch die Amidbildung eine Substanz von narkotischer Wirkung, diese durch Anlagerung einer offenen Harnstoffgruppe gesteigert, und durch die Einführung von Brom erreicht der Arzneistoff schließlich seine Vollendung in dem bekannten α-Bromdiäthylacetylharnstoff (Adalin).

Die Wirkung des Broms in der Bindung der organischen Arzneimittel unterscheidet sich grundlegend von derjenigen anorganischer Bromverbindungen. Die Verabreichung von Bromalkalien bei gleichzeitig kochsalzarmer Diät bewirkt eine Verdrängung des im ganzen Körper physiologisch verbreiteten Chlors und führt wahrscheinlich auf diesem Wege die sedative Wirkung herbei. Das Wesentliche ist also eine Erhöhung der Concentration des Broms im Blute im Verhältnis zum Chlor [4]). Im Gegensatz hierzu üben die organischen Bromverbindungen zumindest nur in untergeordnetem Maße eine Bromwirkung entsprechend den Alkalisalzen aus. Vielmehr wirkt das Halogen in diesen Verbindungen dadurch, daß es den Gesamtcharakter des Moleküls, vor allem auch seine physikalischen Eigenschaften zugunsten einer gesteigerten narkotischen Wirkung ändert. Die Halogensubstitutionsprodukte des Isovalerianylharnstoffs wirken wesentlich stärker als der Isovalerianylharnstoff selbst, aber nur beim Kaltblüter, bei dessen Innentemperatur das Halogen nicht abgespalten wird. Beim Warmblüter ist dies nur für die Chlor- und Bromverbindung der Fall, nicht aber für die Jodverbindung, die als Jodisovalerianylharnstoff eingeführt, doch nur als halogenfreies Produkt zur Wirkung kommt [5]). Weder der Harnstoffrest, die

4) Thoms, Handb. d. prakt. u. wissensch. Pharmazie, IV, 679, Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin, 1925.

5) Ebenda, IV, 891.

als Hypnophore wirkungsvollen Äthylgruppen, die Gruppierung $\begin{matrix} R \\ R \end{matrix}\!>\!C$, noch das Halogen bieten an und für sich die sichere Gewähr für einen narkotischen Effekt. Vielmehr kann man sagen, daß diese Gruppen sich einzeln oder in Zusammenwirkung nur dann als Hypnophore betätigen können, wenn durch das Gesamtmolekül die physikalischen Voraussetzungen gegeben sind. Im Vordergrunde steht hierbei das Verhältnis der Wasserlöslichkeit zur Lipoidlöslichkeit. Ist dieses günstig, ist also die Löslichkeit in Lipoiden größer als im wässrigen Medium, — dies ist in vielen Fällen durch Bromierung erreicht —, so wird den einzelnen Gruppen des Moleküls die Möglichkeit spezifischer Wirkung gegeben.

Mannigfache Wege zur Darstellung des α-Bromdiäthylacetylharnstoffs sind in der Literatur verzeichnet, von denen gewiß viele nur die Bedeutung haben, das durch Einwirkung von α-Bromdiäthylacetylchlorid auf Harnstoff [6]) relativ einfach darzustellende Adalin vor Nachahmung zu schützen: So das Verfahren der Wasseranlagerung an α-Bromdiäthylacetamid, die Behandlung von α-Bromdiäthylacetylurethan mit Ammoniak oder von Diäthylacetylharnstoff mit Brom bzw. Brom abspaltenden Mitteln, oder schließlich die Entschwefelung von α-Bromdiäthylacetylthioharnstoff [7]).

Ein in jüngster Zeit hergestelltes Derivat des Adalins ist das Abasin, ein N-acetyl-α-bromdiäthylacetylharnstoff [8]). Durch die Acetylierung des Adalin wie überhaupt durch die Behandlung der bromacylierten Harnstoffe mit acylierenden Mitteln in Gegenwart von Katalysatoren gelangt man zu Produkten, die sich durch eine gesteigerte Löslichkeit auszeichnen. Diese bewirkt zwar ein schnelleres Eintreten der sedativen Wirkung, kommt dann aber auch einem beschleunigten Abbau im Organismus gleich. So wird durch Abasin ein rascher sedativer Effekt erzielt, der aber nur geringe Zeit anhält [9]).

6) Fourneau-Tennenbaum, Heilmittel der org. Chemie, 264, Verlag Friedr. Vieweg & Sohn, A.-G., Braunschweig, 1927.

7) D. R. P. 225 710, 240 353, 249 906, 253 159, 262 048.

8) C. 1921, II, 72; D. R. P. 327 129.

9) Thoms, Handbch. d. prakt. u. wissensch. Pharmazie, VI, 4.

Von den zahlreichen anderen Derivaten der Diäthylessigsäure und der α-Bromdiäthylessigsäure mögen noch die Terpenester genannt werden[10]), die durch Kondensation der α-Bromdiäthylessigsäure mit Alkoholen der Terpenreihe gewonnen werden. Das D. R. P. 316 902 der Firma Bayer & Co. beschreibt die Darstellung von α-Bromdiäthylacetylderivaten N-acylierter p-Aminophenole[11]). Während der Durchführung vorliegender Arbeit wurde noch das 4-α-Bromdiäthylacetylamino-1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon durch die Patentschrift 580 696 bekannt. Alle diese Verbindungen sollen wertvolle therapeutische Eigenschaften besitzen.

In nachstehenden Versuchen ist der Diäthylacetylrest bzw. der α-Bromdiäthylacetylrest in andere antipyretisch oder narkotisch wirkende Verbindungen eingeführt worden. Damit sollte ein weiterer Beitrag zu der Frage der Rolle von Acylresten in acylierten Heilmitteln erbracht werden. H. P. Kaufmann hat erstmals darauf hingewiesen, daß der Erfolg einer Acylierung deshalb so mannigfach sein kann, weil einmal der Grundstoff in seiner Wirkung beeinflußt wird, andererseits die eingeführte Acylgruppe ihre spezifische Wirkung im Verbande des Gesamtmoleküls auszuüben imstande ist, und zum dritten eine Kombinationswirkung zwischen gespaltenem und ungespaltenem Anteil möglich ist. Am häufigsten ist die Einführung des Acylrestes in Amino- oder Hydroxylgruppen.

Der am leichtesten erkannte Erfolg der Acylierung ist die protrahierte Wirkung der Stammsubstanz. Die Resistenz der Verbindung gegen die Abbaukräfte des Organismus wird größer und erst mit der Maßgabe der langsamen Aufspaltung der Verbindung wird der Ausgangsstoff wirksam und erfährt so eine oft gewünschte Verschiebung des therapeutischen Effektes. Aber nicht nur die Herabsetzung der Löslichkeit und Verzögerung der Wirkung durch die allmähliche Aufspaltung sind wesentliche Erfolge der Acylierung, sondern auch der eingeführte Acylrest selbst kann in der Ketobindung des Gesamt-

10) C. 1914, I, 1863.
11) C. 1920, II, 374.

moleküls seine spezifische Wirkung entfalten. Daher ist die Haftfestigkeit des Acylrestes neben der Lipoidlöslichkeit für die Wirkung des Arzneistoffes von weittragender Bedeutung. Man findet Übergänge zwischen Stoffen leichter Spaltbarkeit, wie z. B. Diacetyl-phenolphthalein, bis zu den beständigen Derivaten der Malonsäuren, in denen die Bindung des Acyls durch die Entstehung eines Ringsystems außerordentlich fest ist. Bei der bekannten Acetylsalizylsäure werden ungefähr 20% ungespalten resorbiert [12]). In seinen Arzneimittelsynthetischen Studien III [13]) vertritt H. P. Kaufmann die Ansicht, daß den Acylverbindungen eine Wirkungsart zukommen kann, die als Kombinationswirkung zwischen gespaltenem und ungespaltenem Anteil der Wirkung der Molekülverbindungen nach Art des Veramons entspricht. Er wendet die Bürgische „Kombinationsregel" [14]) (lösen zwei Arzneimittel die gleiche Wirkung aus, so addieren sich ihre Einzeleffekte bei Kombination, wenn sie den gleichen Angriffspunkt haben; sind die Angriffspunkte ungleich, so tritt meist Potenzierung ein) auf das Beispiel der Acetylsalizylsäure an und erklärt deren günstige Wirkungen aus einer solchen Kombinationswirkung zwischen dem ungespaltenen Molekül und der abgespaltenen Salizylsäure.

Für die nachstehenden Versuche zur Einführung des Diäthylacetyl- bzw. des α-Bromdiäthylacetyl-Restes wurden folgende Ausgangsstoffe gewählt: Salizylsäure, Salizylsäureester, Salizylamid, p-Aminobenzoesäureäthylester, p-Phenetidin, 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon, 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon und Chinin.

12) Arch. Farmacol. sper. **29**, 113, (1920).

13) Arch. d. Pharmazie, **265**, 226 (1927).

14) Thoms, Handbuch d. prakt. u. wiss. Pharmazie, IV, 774.

Spezieller Teil.

A. Salizylsäure-Abkömmlinge.

I. Einführung des Diäthylacetyl-Restes.

In der Reihe der acylierten Salizylsäuren sind mannigfache Verbindungen von H. P. Kaufmann und Mitarbeitern hergestellt worden [15]). Diese Synthesen verfolgten den Zweck, festzustellen, ob durch die Einführung größerer Acylreste oder der Acylreste zweibasischer Säuren die Haftfestigkeit erhöht und damit der narkotische Effekt gesteigert würde. Es erwies sich, daß mit steigendem Acyl die Haftfestigkeit wuchs, und somit die Aussicht einer erhöhten narkotischen Wirkung gegeben war, wenn die erforderlichen physikalischen Voraussetzungen erfüllt waren [16]).

Diäthylacetyl-salizylsäure.

$$C_6H_4 \begin{< O \,.\, CO \,.\, CH(C_2H_5)_2 \\ COOH \end{<}$$

Um das Diäthylacetylchlorid mit Salizylsäure zu kuppeln, wandte ich zunächst die Methode an, die auch H. P. Kaufmann und H. Voß [17]) benutzten, um γ-Dicarbonsäurechloride mit Natriumsalizylat umzusetzen. Das Säurechlorid der Diäthylessigsäure wurde nach Fourneau [18]) durch Einwirkung von Phosphortrichlorid auf die Säure gewonnen. Bei einem Versuch, das Chlorid mit Thionylchlorid darzustellen, war die Ausbeute

15) Ztschr. f. angew. Chemie **40**, 69 (1927).

16) Pandit, Diss. Jena, 1926.

17) B. 56, 2508 (1923).

18) Fourneau-Tennenbaum, Heilm. d. org. Chem. 263.

unbefriedigend. Bei der genannten Art der Darstellung der acylierten Säure wurde Diäthylacetylchlorid mit etwas mehr als der äquivalenten Menge Natriumsalizylat (aus absolutem Alkohol umkristallisiert) verrieben. Nach 12-stündigem Stehen konnte durch Extraction mit Petroläther und Umkristallisieren des Rückstandes in geringer Menge ein Produkt erhalten werden, das im wesentlichen aus Salizylsäure bestand. Dann benutzte ich die von Einhorn[19]) angegebene Methode, indem ich das Säurechlorid auf die freie Salizylsäure in Gegenwart säureabspaltender Mittel, wie Pyridin, einwirken ließ. Nach beendeter Reaktion wurde das Pyridin durch eine Eis-Salzsäure-Mischung entfernt und das Produkt zu reinigen versucht. Es ergaben sich dabei verschiedene Schwierigkeiten. Erwärmte ich das Reaktionsgemisch oder entfernte das Pyridin schon nach mehrstündigem Stehen, so war die Ausbeute gering. Mehrtägiges Stehen bei Zimmertemperatur brachte das beste Ergebnis. Bei Anwendung eines Überschusses von Salizylsäure konnte diese nur schlecht aus dem Endprodukt entfernt werden. Ein Überschuß des Säurechlorids verhinderte jegliche Kristallisation, wie überhaupt kleine Mengen freier Diäthylessigsäure sehr nachteilig für die Kristallisation sind. Aus alkoholischer Lösung, wäßrig-alkoholischer Lösung, wie auch aus der Lösung in verdünntem Natriumcarbonat fiel durch Eisessig der gesuchte Stoff stets ölig aus und gab eine starke Eisen(3)chlorid-Reaktion.

Schließlich führte folgende Methode zu einem reinen Produkt: Zu einer Lösung von Salizylsäure in Pyridin und Äther wurde die äquivalente Menge Diäthylacetylchlorid unter guter Kühlung tropfenweise zugegeben. Nach 4—5 Tagen wurde das Pyridin mit Salzsäure beseitigt und der Äther verdunstet. Es hinterblieb ein zähes Öl, das nach mehreren Stunden, manchmal erst nach Tagen, zu einer weichen Kristallmasse erstarrte, die durch anhaftende freie Diäthylessigsäure verunreinigt war. Nach der im experimentellen Teil näher beschriebenen Aufarbeitung des Rohproduktes konnte die Diäthylacetylsalizyl-

19) B. 44, 3311 (1911).

säure in feinen Kristallblättchen gewonnen werden. Aus Petroläther umkristallisiert schmelzen sie bei 55°.

Salze der Diäthylacetylsalizylsäure.

Diäthylacetylsalizylsaures Natrium.

Salze der Acetylsalizylsäure werden dargestellt[20]) durch Schütteln einer alkoholischen Lösung der Acetylsolizylsäure mit festem Alkalicarbonat. Die Salze der Diäthylacetylsalizylsäure lassen sich in analoger Weise gewinnen.

Eine methylalkoholische Lösung von Diäthylacetylsalizylsäure wurde mit festem Natriumcarbonat geschüttelt, wobei unter CO_2-entwicklung die Salzbildung erfolgte. Aus dem Filtrat wurde das Salz durch Abdunsten gewonnen und durch Extraktion mit Äther gereinigt. Bei Anwendung von wasserhaltigem Aceton an Stelle von Alkohol wurde das gleiche Produkt erzielt. Ein reineres Produkt wurde erhalten, wenn das Natriumsalz durch Zusatz von Äther aus der konzentrierten Lösung gefällt wurde. Die gallertige Fällung wandelte sich beim Stehen in ein amorphes Pulver um. Ferner gelang die Herstellung über das Natriumalkoholat.

Diäthylacetylsalizylsaures Calcium.

Wurde eine alkoholische Lösung von Diäthylacetylsalizylsäure mit Calciumhydroxyd geschüttelt und das Filtrat eingedunstet, so hinterblieb eine gelbliche Masse, die eine starke Salizylsäurereaktion gab. Es war also eine Verseifung eingetreten. Eine Umsetzung des Natriumsalzes mit Calciumchlorid führte zu keinem Erfolg.

Ein reines Produkt wurde erhalten durch Umsetzung von Calciumalkoholat mit Diäthylacetylsalizylsäure. Die Bildung des Alkoholates brauchte mehrere Stunden, das Alkoholat schied sich beim Kochen ab, die Trübung verschwand sofort bei Zugabe der Säure. Beim Abdestillieren des Alkohols schied sich aus der konzentrierten Lösung das Salz amorph ab.

---

20) C. 1910, I, 782.

Diäthylacetylsalizylsaures Chinin.

Das diäthylacetylsalizylsaure Chinin ließ sich gewinnen durch Auflösung äquivalenter Mengen wasserfreien Chinins und Diäthylacetylsalizylsäure in Alkohol oder Äther und Abdunsten des Lösungsmittels an der Luft. Die erhaltene ölige Flüssigkeit wurde beim Stehen fest und ließ sich zu einem Pulver zerreiben. Da das Salz in Petroläther unlöslich ist, konnte überschüssige Säure durch Extraktion mit Petroläther beseitigt werden. Beim Absaugen des Lösungsmittels im Vakuum blähte sich das Salz stark auf und bildete leichte amorphe Schuppen. Beim längeren Stehen, auch im verschlossenen Glase, wurde das Salz unansehnlich und feucht.

Versuche zur Darstellung von Antipyrin- und Pyramidonsalzen der Diäthylacetylsalizylsäure.

Die Bedeutung einer solchen Salzbildung erhellt am besten aus der umfangreichen Anwendung des salizylsauren Antipyrins, das die gleichsinnigen antipyretischen Wirkungen der beiden Komponenten unter gleichzeitiger Schwächung ihrer Nebenwirkungen verbindet. Analoge Verbindungen sind das acetylsalizylsaure Antipyrin, das salizylsaure und acetylsalizylsaure Pyramidon. Die Darstellung der erwähnten Salze geschieht in der Weise, daß man die gut getrockneten Komponenten mit oder ohne Zusatz eines Lösungsmittels gelinde erwärmt und nach erfolgter Lösung unter Lichtabschluß erkalten läßt. Durch Verreiben mit Äther und Absaugen werden die Salze in nahezu weißem Zustande erhalten.

Beim trocknen Verreiben von Diäthylacetylsalizylsäure mit Antipyrin wurde das Gemisch sofort ölig und färbte sich gelb. Lichtabschluß konnte die Zersetzung nicht verhindern. Bei Abkühlung erstarrte das Produkt nicht, noch ließ es sich im Vakuum als fester Stoff gewinnen. Aus Lösungen irgendwelcher Art schieden sich die Komponenten einzeln wieder ab. Die gleichen Erscheinungen zeigten sich beim Pyramidon. Beim trocknen Verreiben, beim Lösen in Äther oder Alkohol

stets ölige Produkte erhalten wurden. Offenbar beruht dieser Mißerfolg auf dem niedrigen Schmelzpunkt (55°) der Diäthylacetyl-salizylsäure im Gegensatz zur Acetyl-salizylsäure (135°) und Salizylsäure (157°).

Diäthylacetyl-salizylsäure-iso-amylester.

$$C_6H_4 \begin{matrix} COO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH & CH_3 \\ O \cdot CO \cdot CH(C_2H_5)_2 & CH_3 \end{matrix}$$

Der Diäthylacetyl-salizylsäure-iso-amyletser wurde dargestellt durch Einwirkung von Diäthylacetylchlorid auf Salizylsäure-iso-amylester in Gegenwart von Pyridin. Nach zweitägigem Stehen nahm man den Ester in Äther auf, entfernte das Pyridin mit Salzsäure und destillierte den Äther ab. Das zurückbleibende Öl wurde durch fraktionierte Destillation gereinigt. Unveränderter Amylester destillierte als Vorlauf bei 15 mm und 151—152°, der reine Ester bei 3 mm und 180° als farbiose ölige Flüssigkeit.

Diäthylacetyl-salizylsäure-methylester.

$$C_6H_4 \begin{matrix} COO \cdot CH_3 \\ O \cdot CO \cdot CH(C_2H_5)_2 \end{matrix}$$

In gleicher Weise wie der Amylester wurde auch der Methylester gewonnen. Nach dem Abfiltrieren des salzsauren Pyridin und Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein zähes Öl, das der Vakuumdestillation unterworfen wurde. Der Methylester destilliert als farbloses und geruchloses Öl bei 3 mm und 140—141°.

Diäthylacetyl-salizylsäure-phenylester.

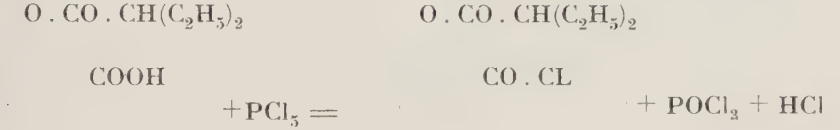
$$C_6H_4 \begin{matrix} COO \cdot C_6H_5 \\ O \cdot CO \cdot CH(C_2H_5)_2 \end{matrix}$$

Der Phenylester wurde durch die gleiche Umsetzung gewonnen, das Rohprodukt durch fraktionierte Destillation gereinigt, und der reine Phenylester als dickflüssiges Öl vom $Kp_{3\ mm}$ 195—197° erhalten. Er konnte im Gegensatz zum Salol nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Reaktionen der Diäthylacetyl-salizylsäure mit Phosphorpentachlorid und Thionylchlorid.

Um die Diäthylacetyl-salizylsäure mit anderen wirksamen Grundstoffen kuppeln zu können, versuchte ich die Darstellung des Säurechlorids. Zur Darstellung des Salizylsäurechlorids verwendet man mit gutem Erfolge Thionylchlorid[21]). Anschütz stellte das Clorid der Acetylsalizylsäure mit Hilfe von Phosphorpentachlorid dar[22]). Beide Reaktionen wurden auf die Diäthylacetylsalizylsäure übertragen.

Man löste Diäthylacetylsalizylsäure in absolutem Petroläther und gab vorsichtig unter guter Kühlung Phosphorpentachlorid zu. Die Reaktion



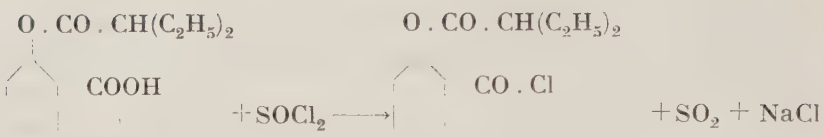
setzte sofort lebhaft ein; sie wurde durch Erwärmen auf dem Wasserbade zu Ende geführt. Nach dem Abdestillieren des Petroläthers und des gebildeten Phosphoroxychlorids hinterblieb ein dunkler schmieriger Rückstand, der sich nicht destillieren ließ.

Wurde in eisgekühltes Thionylchlorid diäthylacetyl-salizylsaures Natrium in kleinen Anteilen eingetragen, so entstand jedes Mal beim Zugeben eine heftige Reaktion. Es bildete sich eine gleichmäßige Flüssigkeit, die beim Stehen gallertig wurde. Nach einstündigem Erwärmen wurde durch absoluten Äther das Natriumchlorid aus der Gallerte zur kristallinischen Abscheidung gebracht.

---

21) B. **47**, I, 235 (1914).

22) Ann. **367**, 172 (1909).



Nach dem Abgießen des Äthers vom Natriumchlorid und Absaugen blieb ein dunkles Öl zurück, das offenbar das Säurechlorid darstellte. Es war jedoch stark verunreinigt mit anhaftendem Schwefeldioxyd, das auch nicht im Vakuum beseitigt werden konnte. Bei dem Versuch, das Öl zu destillieren, zersetzte es sich.

Ließ ich das rohe Produkt auf p-Phenetidin einwirken, so entstand unter Erwärmen eine starke Fällung, die sich rötlich und schließlich tiefbraun färbte. Nach dem Ausschütteln der ätherischen Lösung mit Wasser zur Beseitigung des salzsauren p-Phenetidins, hinterließ der Äther beim Verdunsten eine braunschwarze Masse, aus der kein reines Produkt erhalten werden konnte.

Reaktionen des Diäthylacetylchlorids mit Salizylamid.

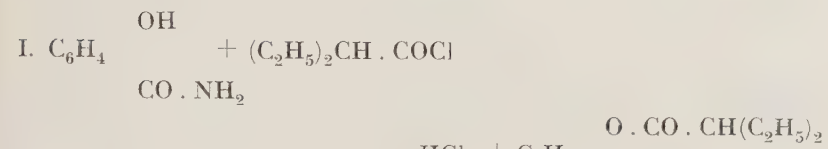
Das Salizylamid zeigt im Vergleich zur Salizylsäure eine gesteigerte narkotische Wirkung. Diese allgemeine Erscheinung, die schon eingangs am Beispiel des Diäthylacetamids erläutert wurde, beruht auf dem Verschluß des Carboxyls durch die Aminogruppe. Dieser Verschluß verhindert die schnelle Eliminierung des Stoffes aus dem Körper und gibt der CO-Gruppe die Möglichkeit, als Hypnophor wirksam zu werden. Die alifatischen Amide zeigen in absteigender Stärke narkotische Wirkungen [23]), wie auch die aromatischen, z. B. Benzamid und Salizylamid, hypnotische Eigenschaften besitzen [24]).

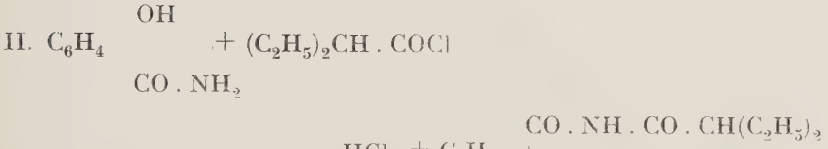
---

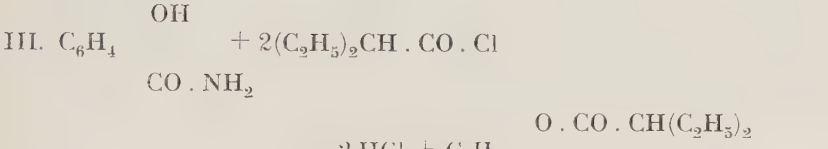
23) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **42**, 109 (1899); **46**, 338 (1901); **47**, 431 (1902).

24) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakrol. **36**, 451 (1896).

Die Umsetzung des Diäthylacetylchlorids mit Salizylamid bot drei Möglichkeiten des Verlaufs:



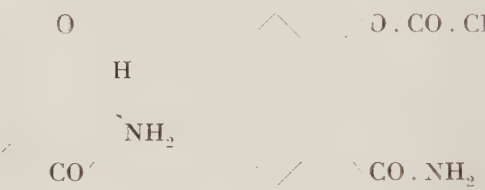




Verschluß der Hydroxylgruppe nach I., Verschluß der Aminogruppe nach II. und gleichzeitiger Verschluß der Hydroxyl- und Aminogruppe nach III. Theoretisch wäre auch noch eine Substitution beider Wasserstoffatome der Aminogruppe möglich. Der Verschluß der OH-gruppe läßt sich relativ einfach durchführen, während der der Aminogruppe schwieriger ist und sich bei manchen Salizylamid-Reaktionen überhaupt nicht erreichen läßt. So gelang es nicht[25]), den Rest des Bromisovalerianyl-

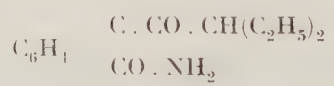
25) Pandit, Diss. Jena 1926.

bromids gleichzeitig in die OH- und NH_2-Gruppe des Salizylamids einzuführen. Dagegen ließ sich die NH_2-Gruppe des O-Acetyl-salizylamids leicht mit Bromisovalerianylbromid kuppeln. Es zeigt sich also, daß die Aminogruppe leichter angegriffen wird, wenn die Hydroxylgruppe schon durch Acylreste verschlossen ist. Man führt dies darauf zurück, daß im Salizylamid die Aminogruppe infolge günstiger sterischer Lagerung durch den sauren Wasserstoff des phenolischen Hydroxyls eine Valenzbeanspruchung erfährt, die im O-Acetylsalizylamid nicht vorhanden ist.



Ähnliche Erscheinungen wurden auch bei der Kupplung mit Diäthylacetylchlorid beobachtet. Wurde Salizylamid in Gegenwart von Pyridin mit Diäthylacetylchlorid bei Zimmertemperatur zur Reaktion gebracht, so wurde stets das O-Substitutionsprodukt nach Formel I erhalten, mochte auch das dreifache Äquivalent Säurechlorid angewandt und die Reaktionszeit noch solange ausgedehnt werden.

O-Diäthylacetyl-salizylamid



Zur Darstellung dieser Verbindung löste man Salizylamid in Pyridin und Äther und tropfte unter guter Kühlung die äquivalente Menge Säurechlorid zu. Nach zweitägigem Stehen wurde das Pyridin mit Salzsäure beseitigt und aus der gewaschenen ätherischen Lösung das neue Produkt durch Zusatz von Petroläther gefällt. Nach dem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther zeigten die feinen Nadeln den Schmp. 102°. Keine Reaktion mit Eisen(3)chlorid.

O-Diäthylacetyl-N-diäthylacetyl-salizylamid.

$$C_6H_4 \begin{matrix} O \,.\, CO \,.\, CH(C_2H_5)_2 \\ CO \,.\, NH \,.\, CO \,.\, CH(C_2H_5)_2 \end{matrix}$$

Wurde ein Mol Salizylamid mit zwei Mol Diäthylacetylchlorid in Pyridinlösung drei Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, so erfolgte in zweiter Phase der Reaktion der Verschluß der Aminogruppe. Die anfangs entstehende Rotfärbung ging allmählich in Gelb über. Beim Aufgießen auf eine Eis-Salzsäure-Mischung schied sich ein gelbes Öl ab, das in Äther aufgenommen wurde. Das beim Verdunsten des gewaschenen Äthers hinterbleibende Öl wurde aus alkoholischer Lösung mit Wasser kristallin gefällt. Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol lieferte ein reines Produkt vom Schmp. 67°.

Eine Substitution des zweiten Wasserstoffatoms der Aminogruppe trat in keinem Falle ein. Dies stimmt mit der Erfahrung überein, die man auch beim Anilin und Phenetidin machte. Eine solche disubstituierte NH_2-Gruppe ist sehr unbeständig und geht unter Wasseraufnahme stets rasch in die freie Säure und das Monosubstitutionsprodukt über. Die gleiche Erfahrung wurde später auch beim Diäthylacet-p-phenetidin gemacht.

II. Einführung des α-Bromdiäthylacetyl-Restes.

Die Bedeutung der Halogeneinführung in das Molekül der Sedativa und Narkotika ist am Beispiel des Adalins erörtert worden. Das Halogen ändert die physikalischen Konstanten des Stoffes zugunsten einer Wirkungssteigerung, wie die Beispiele des Neuronals, Adalins, Abasins und des Bromurals zeigen.

Zur Darstellung des α-Bromdiäthylacetylchlorids wurde die Methode von Fourneau[26]) angewandt. Die Substitution

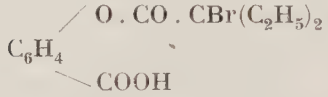
26) Fourneau-Tennenbaum, Heilm. d. org. Chemie 263.

des Wasserstoffs im Diäthylacetylchlorid durch Brom geht nur langsam vor sich.

$$\begin{matrix} H \\ C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} \!\!>\! C \cdot CO \cdot Cl + Br_2 = HBr + \begin{matrix} Br \\ C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} \!\!>\! C \cdot CO \cdot Cl$$

Besonders gegen Ende der Reaktion gingen erhebliche Mengen Brom verloren.

α-Bromdiäthylacetyl-salizylsäure.



Zur Darstellung der α-Bromdiäthylacetylsalizylsäure wurde ebenfalls die Methode von A. Einhorn[27]) angewandt. Hier ließ sich die Salizylsäure durch Fällen des Rohproduktes aus alkoholischer Lösung mit Wasser beseitigen. Die Salizylsäure wurde in absolutem Äther und Pyridin gelöst und unter guter Kühlung die äquivalente Menge α-Bromdiäthylacetylchlorid zugetropft. Die Reaktion verläuft schneller als bei der nicht bromierten Verbindung. Nach Beseitigung des Pyridins mit Salzsäure hinterblieb beim Verdunsten des Äthers ein öliger Rückstand, der bald zu einer weißen Kristallmasse erstarrte. Zur Beseitigung der Salizylsäure wurde das Produkt mehrmals aus alkoholischer Lösung mit Wasser gefällt. Kristallisation aus verdünntem Alkohol gab ein reines Produkt vom Schmp. 96°.

Der Bromgehalt der Verbindung wies Schwankungen auf, während er theoretisch 25,36% betragen soll, wurden Produkte mit einem Gehalte von 23,5%, 24,6% und 25,10% erhalten. Das Produkt mit dem höchsten Bromgehalt konnte durch mehrmaliges Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol erhalten werden. Die gleiche Erscheinung zeigt auch das Adalin, dessen

27) B. **44**, 3311 (1911).

Bromgehalt theoretisch 33,72% beträgt, aber auch schwankend zwischen 32,18% und 33,35% im Originalpräparat gefunden wurde[28]). Beim Bromural schreibt das Deutsche Arzneibuch VI einen Gehalt vor, der zwischen 33,3% und 35,7% liegen soll, bei einem theoretischen Gehalt von 35,8%. Durch die Elementaranalyse, wie auch durch die Feststellung des Verbrauchs an n/10 NaOH für die Verseifung konnte die Konstitution des Stoffes richtig gefunden werden.

Salze der α-Bromdiäthylacetyl-salizylsäure.

α-Bromdiäthylacetylsalizylsaures Natrium.

Wurde die methylalkoholische Lösung der α-Bromdiäthylacetyl-salizylsäure mit festem Natriumcarbonat geschüttelt und das Filtrat mit Äther versetzt, so trat keine Fällung ein, ebensowenig aus Aceton. Beim Verdunsten des Lösungsmittels hinterblieb ein schmieriger Rückstand, der beim Extrahieren mit Chloroform Natriumbromid zurückließ. Es fand also eine Abspaltung des Broms durch das Carbonat statt. Schon nach zwei Minuten war die Zersetzung eingetreten.

Das Salz ließ sich jedoch in guter Reaktion über das Natriumalkoholat darstellen.

α-Bromdiäthylacetyl-salizylsaures Calcium.

Das Schütteln einer methylalkoholischen Lösung von α-Bromdiäthylacetylsalizylsäure mit Calciumhydroxyd führte zur Zersetzung der Säure. Die Gewinnung geschah ebenfalls über das Alkoholat.

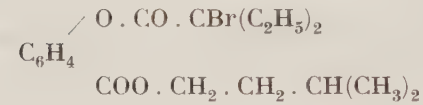
α-Bromdiäthylacetyl-salizylsaures Chinin.

Dieses Salz ließ sich durch Zusammenlösen äquivalenter Mengen wasserfreien Chinins und α-Bromdiäthylacetylsalizylsäure in Alkohol oder Äther und Abdunsten des Lösungsmittels gewinnen. Es hinterblieb zunächst eine ölige Flüssigkeit, die beim Stehen erstarrte. Beim Absaugen des Lösungsmittels im

28) Bericht d. Deutsch. Pharm. Gesellsch. **22**, (1912), 98.

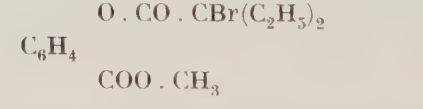
Vakuum blähte sich das Salz stark auf. Ein Überschuß von Säure konnte durch Extraction mit Petroläther beseitigt werden. Beim Stehen an der Luft wurde das Salz feucht.

α-Bromdiäthylacetyl-salizylsäure-iso-amylester.



Die Ester wurden in Analogie zu den nicht bromierten dargestellt. Man tropfte α-Bromdiäthylacetylbromid unter Eiskühlung zu einer Mischung von Salizylsäure-iso-amylester mit Pyridin und Äther. Nach drei Tagen wurde das Pyridin in üblicher Weise beseitigt, der Äther abdestilliert und das hinterbleibende zähe Öl fractioniert. Unveränderter Salizylsäure-iso-amylester destillierte bei 15 mm und 151—152°, das reine Produkt bei 2 mm und 173—175°.

α-Bromdiäthylacetyl-salizylsäure-methylester.



Der Methylester wurde in gleicher Weise dargestellt wie der Amylester. Nach dem Abfiltrieren des salzsauren Pyridins und Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein zähes Öl, das durch Vakuumdestillation gereinigt wurde. $Kp_{3\ mm}$ 175—177°. Geruchlose, ölige Flüssigkeit.

α-Bromdiäthylacetyl-salizylsäure-phenylester.

Zu einer Lösung von Salol in Pyridin und Äther gab man allmählich eine äquivalente Menge α-Bromdiäthylacetylchlorid. Nach drei Tagen wurde zu dem Gemisch gut gekühlte Salzsäure gegeben, die weiße Fällung abfiltriert, der Äther verdunstet und der Rückstand fractioniert. Bei 12 mm und 172° ging unverändertes Salol als Vorlauf über, der neue Stoff bei 2 mm und 202—205°.

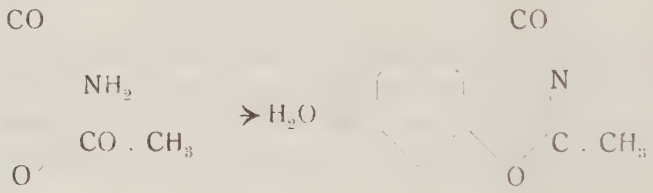
Reaktionen des α-Bromdiäthylacetylchlorids mit Salizylamid.

Der glatte Verlauf der Reaktionen des Diäthylacetylchlorids mit Salizylamid ließ bei der bromierten Verbindung eine Analogie erwarten. Es gelang mir jedoch nicht, die α-Bromdiäthylacetyl-Verbindungen des Salizylamids zu erhalten.

Zunächst versuchte ich die Hydroxylgruppe zu verschließen, indem ich äquivalente Mengen Salizylamid und α-Bromdiäthylacetylchlorid zur Reaktion brachte. Es trat unter Bildung eines geringen Niederschlages schwache Reaktion ein. Beim Erwärmen ging die anfangs violette Farbe in Hellrot über, die Ausscheidung von salzsaurem Pyridin verstärkte sich. Wurde das Gemisch zur Entfernung des Pyridins auf eine Eis-Salzsäure-Mischung gegossen, so färbte sich die ätherische Schicht violett, die salzsaure gelb. Beim Schütteln trat ein Farbwechsel ein, die ätherische Schicht wurde gelb und die salzsaure rötlich-violett. Das beim Verdunsten des Äthers hinterbleibende Öl konnte nicht kristallisiert werden. Bei Versuchen, die ohne Anwendung von Wärme 3 bzw. 15 Tage bei Zimmertemperatur gestanden hatten, wurde das Salizylamid unverändert wiedergewonnen.

Wurde die zwei Mol entsprechende Menge α-Brom-diäthylacetylchlorid mit einem Mol Salizylamid in Reaktion gebracht, so trat eine starke Erwärmung und Ausscheidung von salzsaurem Pyridin unter gleichzeitiger Violettfärbung ein. Bei dreistündigem Erwärmen ging die Violettfärbung in Gelb über. Beim Aufgießen auf eine Eis-Salzsäure-Mischung färbte sich die ätherische Schicht violett, bei Zugabe von mehr Äther gelb. Es wurde auch hier nach dem Verdunsten des Äthers ein braunes Öl erhalten, das sich nicht kristallisieren ließ. Eine Änderung der Reaktionsbedingungen führte zu keinem besseren Ergebnis.

Bei dem raschen Wechsel von Violett- zu Gelbfärbung und umgekehrt, handelt es sich möglicherweise um Zwischenreaktionen, die auf der Bildung von Oxazon-Derivaten beruhen. Sie sei am Beispiel des O-Acetylsalizylamids formuliert [29]).



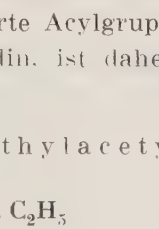
B. Phenetidin-Abkömmlinge.

Neben der Salizylsäure steht als wichtige Grundsubstanz das p-Phenetidin, das sich auf das Anilin zurückführen läßt. Anilin hat stark antipyretische und antineuralgische Wirkungen, aber auch stark toxische Eigenschaften. Durch Verschluß der Aminogruppe wurde zwar im Acetanilid diese Toxicität geschwächt, doch nicht gänzlich beseitigt. Die Erkenntnis, daß das Anilin im Körper zu Amidophenol oxydiert wird, ließ den Versuch machen, dem Körper durch Verabreichung des Amidophenols selbst die Arbeit des Oxydierens abzunehmen. Das freie Amidophenol erwies sich jedoch als zu giftig, dagegen führte die Acylierung der Amidogruppe und die

29) Arch. d. Pharmazie, **265**, 235 (1927).

Äthylierung der Hydroxylgruppe im Phenacetin zu einem vollen Erfolg. Die Acetylgruppe wird im Körper allmählich abgespalten, sodaß das Amidophenol in günstiger Dosierung zur Wirkung gelangt. Die Stärke der antipyretischen Wirkung ist innerhalb gewisser Grenzen der Menge des im Organismus aufgespaltenen Amidophenols proportional. Eine Verbindung, bei der die eingeführte Acylgruppe allzu haftfest ist, wie z. B. im Succinyl-phenetidin, ist daher therapeutisch bedeutungslos[30]).

Diäthylacetyl-p-phenetidin.



Zur Darstellung des Diäthylacetyl-p-phenetidins wurde frisch destilliertes p-Phenetidin mit dem Säurechlorid in ätherischer Lösung zur Reaktion gebracht. Da die bei der Reaktion freiwerdende Salzsäure als salzsaures Salz der Base gebunden wird, wandte ich zwei Mol p-Phenetidin und ein Mol Diäthylacetylchlorid an. Nach dem Abdestillieren des Äthers turbinierte man den Rückstand in salzsäurehaltigem Wasser, wobei das salzsaure Salz in Lösung ging. Die neue Verbindung wurde kristallin gewonnen und zeigte nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol den Schmp. 134°. Die Beständigkeit der Verbindung ist so groß, daß sie sich im Vakuum destillieren läßt.

Zu dem gleichen Produkt gelangte ich bei dem Versuche, beide Wasserstoffatome der Aminogruppe durch den Diäthylacetyl-Rest zu ersetzen. Ich ging dabei aus vom Aethoxyphenylsenföl, das aus N,N'-Bis(4-aethoxyphenyl)-thioharnstoff[31]) durch Destillation mit Salzsäure gewonnen wurde.

30) C. Hinsberg und G. Treupel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33**, 216 (1899).

31) C. 1918, I, 825.

$$S = C \begin{matrix} NH \\ NH \end{matrix} \begin{matrix} O \cdot C_2H_5 \\ O \cdot C_2H_5 \end{matrix} \cdot HCl$$

$$S = C = N \cdot O \cdot C_2H_5 + C_6H_4 \begin{matrix} O \cdot C_2H_5 \\ NH_2 \end{matrix} \cdot HCl$$

Unter Vermeidung von Luftfeuchtigkeit erwärmte ich Aethoxyphenylsenföl mit Diäthylessigsäure bis nahe zum Sieden. Die Reaktion sollte nach folgender Formel verlaufen:

$$\begin{matrix} (C_2H_5)_2 \cdot CH \cdot COOH \\ (C_2H_5)_2 \cdot CH \cdot COOH \end{matrix} + S=C \quad N \quad O \cdot C_2H_5$$

$$\begin{matrix} (C_2H_5)_2CH \cdot CO \\ (C_2H_5)_2CH \cdot CO \end{matrix} N \cdot O \cdot C_2H_5 + H_2S + SO_2$$

Nach Beendigung der H_2S-entwicklung erstarrte das Gemisch beim Erkalten zu einer weißen Kristallmasse. Beim Umkristallisieren aus absolutem Alkohol erhielt ich jedoch das Monosubstitutionsprodukt vom Schmp. 134°. Es hatte also unter Wasseraufnahme wieder eine Spaltung stattgefunden:

$$\begin{matrix} (C_2H_5)_2 \cdot CH \cdot CO \\ (C_2H_5)_2 \cdot CH \cdot CO \end{matrix} N \cdot O \cdot C_2H_5 + H_2O$$

$$O \cdot C_2H_5$$

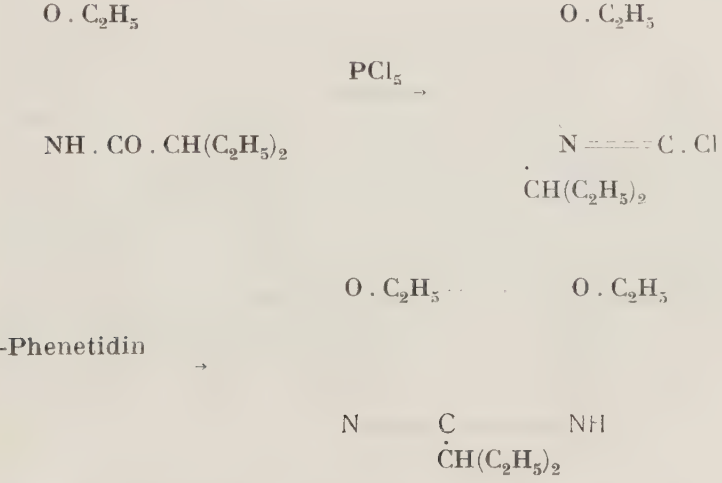
$$+ (C_2H_5)_2CH \cdot COOH$$

$$NH \cdot CO \cdot CH(C_2H_5)_2$$

Diäthyläthenyl-p-diäthoxy-diphenyl-amidin.

Ein stark und schnell anaesthesierend wirkendes Mittel ist das Äthenyl-p-diäthoxy-diphenyl-amidin, dessen salzsaures Salz (Holocain)[32] in der Augenheilkunde eine beschränkte Anwendung findet. Andere Amidine vom Typus des Holocains beschrieben Arthur Hill und I. Rabinowitz[33].

Ich versuchte, ausgehend vom Diäthylacetyl-p-phenetidin, in der Äthenylgruppe die beiden Wasserstoffatome durch Äthylgruppen zu ersetzen. Die Darstellung dieser Verbindung gelang durch Kondensation von Diäthylacetyl-p-phenetidin mit p-Phenetidin in Gegenwart von Phosphorpentachlorid. Die Reaktion vollzieht sich wohl in der Weise, daß sich intermediär aus dem Diäthylacetphenetidin ein Chlorid bildet, das dann mit der Aminogruppe des p-Phenetidins unter Salzsäureabspaltung kuppelt:



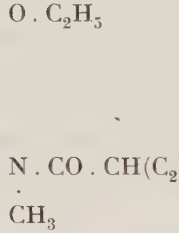
Nach mehrstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde das Benzol abdestiliert und der harzige Rückstand mit salz-

32) Zentralbl. f. prakt. Augenheilk. (1897) 30.

33) Journ. Americ. Soc. 48, 732—37.

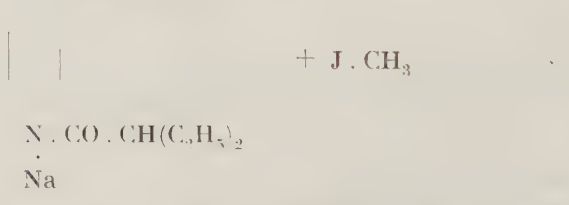
säurehaltigem Wasser ausgekocht. Aus der wässrigen Lösung schied sich beim Stehen zunächst unverändertes Diäthylacetyl-p-phenetidin ab. Aus der eingengten salzsauren Lösung kristallisierte das salzsaure Amidin, das aus Wasser umkristallisiert wurde. Schmp. 226°. Die freie Base wurde mit Ammoniak abgeschieden, in Äther aufgenommen und aus dieser Lösung in Nadeln vom Schmp. 79° erhalten.

N-Methyl-N-diäthylacetyl-p-phenetidin.



Wird im Phenacetin der Wasserstoff der Aminogruppe durch einen Alkylrest[34]) ersetzt, so erfährt das Molekül eine Beeinflussung der Wirksamkeit, die von der Natur des Alkyls abhängig ist. Es zeigt sich, daß in dieser Reihe die Wirksamkeit bis zur Äthylgruppe zunimmt, mit wachsendem Atomgewicht des Substituenten aber von da ab abnimmt. Es war nun von Interesse, die Methyl- und Äthylgruppe in das Molekül des Diäthylacetyl-p-phenetidins einzuführen.

Zur Darstellung der Methylverbindung wurde der Wasserstoff der Aminogruppe durch Natrium ersetzt, und dieses mit Hilfe von Methyljodid gegen die Methylgruppe ausgetauscht.



34) Oswald, Chem. Konstit. u. pharmakol. Wirkg. 320.

$O . C_2H_5$

$\cdot$ Na J —

$N . CO . CH(C_2H_5)_2$

$\cdot$

CH_3

Nach der im experimentellen Teil näher beschriebenen Methode erhielt ich schließlich ein öliges Produkt, das durch Vakuumdestillation gereinigt wurde. Nach geringen Mengen unveränderten Diäthylacetyl-p-phenetidins destillierte der neue Stoff als farbloses Öl, $Kp_{2\,mm}$ 160—163°. Beim Stehen färbte sich das Öl dunkel.

N-Äthyl-N-diäthylacetyl-p-phenetidin.

$O . C_2H_5$

$N . CO . CH(C_2H_5)_2$

$\cdot$

C_2H_5

Die Äthylverbindung wurde analog der Methylverbindung gewonnen, indem statt Methyljodid Jodäthyl zur Anwendung kam. Die Äthylverbindung destilliert bei 5 mm und 145°. Fast farbloses Öl, das sich beim Stehen bräunt. Beide Stoffe ließen sich nicht zur Kristallisation bringen.

α-Brom-diäthylacetyl-p-phenetidin.

$O . C_2H_5$

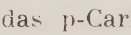
$NH . CO . CBr(C_2H_5)_2$

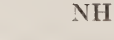
Zwei Mol p-Phenetidin reagieren mit einem Mol α-Bromdiäthylacetyl-chlorid unter Bildung von einem Mol salzsaurem

p-Phenetidin und einem Mol α-Brom-diäthylacetyl-p-phenetidin. Zur Trennung der beiden Komponenten wurde das Gemisch mit einer Wasser-Äther-Mischung versetzt. Der Äther nahm die neue Verbindung auf, die nach dem Waschen und Abdunsten des Äthers aus Alkohol umkristallisiert wurde. Schmp. 52°. Das Produkt bildet dicke würfelförmige Kristalle.

C. Abkömmlinge des p-Aminobenzoesäureäthylesters.

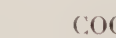
Das Anaesthesierungsvermögen des p-Aminobenzoesäureäthylesters beruht auf der basischen Aminogruppe. Wird diese Gruppe verschlossen, so verschwindet die anaesthesierende Wirkung. Nur der Verschluß durch eine Amino-Gruppe wiederum, das p-Carbaethoxyphenylhydrazin zeigt annähernd die gleiche Wirkung wie das Anaesthesin [35]).

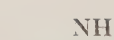




Von der Haftfestigkeit des Acylrestes hängt es ab, ob nach seiner Abspaltung der p-Aminobenzoesäureester im Organismus in genügendem Maße zur Wirkung kommen kann.

Diäthylacetyl-p-aminobenzoesäureäthylester.



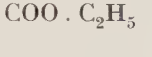


Wurde Diäthylacetylchlorid zu zwei Äquivalenten Anästhesin, in absolutem Äther gelöst, gegeben, so entstand eine

35) Ber. d. Pharm. Gesellsch. **31**, 65 (1921).

starke Fällung von salzsaurem Anästhesin und der Diäthylacetyl-Verbindung. Wurde der Rückstand der Ätherdestillation in salzsäurehaltigem Wasser turbiniert, so ging das salzsaure Salz in Lösung und der neue Stoff konnte kristallin gewonnen werden. Er wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 96°. Die Verbindung hat keine anästhesierende Wirkung mehr.

α-Brom-diäthylacetyl-
p-aminobenzoe-säureäthylester.



$$NH \cdot CO \cdot CBr(C_2H_5)_2$$

Die Bromverbindung entstand neben salzsaurem Anästhesin, wenn α-Brom-diäthylacetylchlorid auf den Ester einwirkte. Die ätherische Lösung wurde mit sehr verdünnter Salzsäure und Wasser vom salzsauren Ester befreit, und der Äther verdunstet. Der ölige Rückstand wurde aus Alkohol mehrmals umkristalisiert. Schmp. 44°. Bei der Aufbewahrung unter Lichtabschluß trat trotzdem Gelbfärbung ein. Auch hier ist die anästhesierende Wirkung verloren gegangen.

D. Pyrazol-Abkömmlinge.

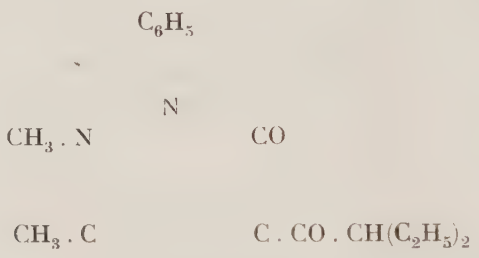
In diesem Zusammenhang seien einige Versuche beschrieben, die nicht die Darstellung von Acylderivaten zum Gegenstand haben, bei denen vielmehr der Rest $(C_2H_5)_2CH \cdot CO$ — in einem gemischten Keton erscheint. Michaelis und Rojahn[36] haben die Friedel-Craftsche Synthese mit Erfolg

36) B. 50, 737 (1917).

auf Pyrazole übertragen. Die Anwendbarkeit der gleichen Reaktion beim Antipyrin beschreibt Benary[37]). Er hat verschiedene halogenhaltige Fettsäurechloride mit Antipyrin gekuppelt, um das Halogen dann gegen basische Reste auszutauschen und so zu Aminoketonen zu gelangen. Bei Übertragung dieser Reaktion auf Diäthylacetylchlorid und Antipyrin, entsteht das

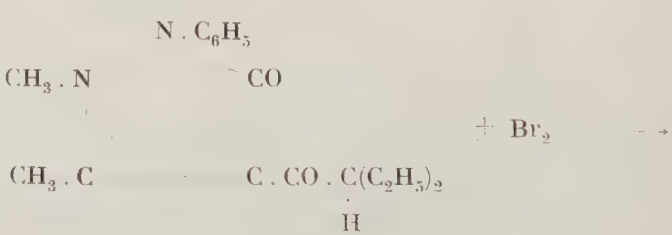
1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-diäthylacetyl-5-pyrazolon.

folgender Konstitution:

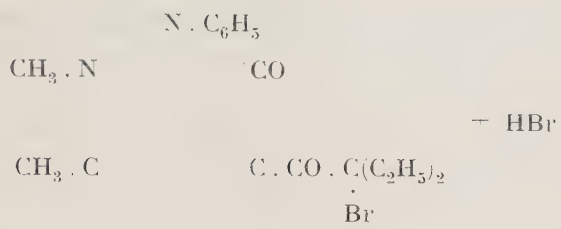


Antipyrin wurde unter Schwefelkohlenstoff mit Aluminiumchlorid und Diäthylacetylchlorid zur Reaktion gebracht. Der braune zähe Rückstand, der nach dem Verdunsten des Schwefelkohlenstoffs hinterblieb, löste sich in heißem Wasser. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser erhielt man das Keton in glänzenden Schuppen vom Schmp. 128°.

Da es nicht gelang, die analoge Bromverbindung durch eine Friedel-Craftsche Synthese zu gewinnen, versuchte ich die nachträgliche Bromierung des 4-Diäthylacetyl-antipyrins.



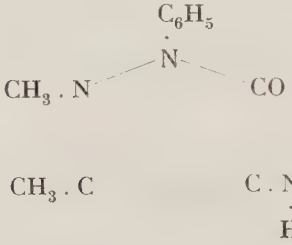
37) B. 66, 924 (1933).



Das 4-Diäthylacetyl-antipyrin wurde in einer Mischung von Äther und Chloroform gelöst und unter Erwärmen Brom zugetropft, wobei vor jeder erneuten Zugabe die Aufhellung der Flüssigkeit abgewartet wurde. Nach drei Stunden war die Aufnahme beendet, die 4-fache Menge des theoretischen Verbrauchs war aufgenommen worden. Im Gegensatz zur ersten und dritten Stunde entstand in der zweiten bei jedem Zugeben eine starke Trübung. Schließlich trennte sich eine dunkle untere Flüssigkeitsschicht ab, die beim Abdestillieren des Äther-Chloroform-Gemisches fest wurde und nach dem Trocknen ein schweres, amorphes, rotes Pulver darstellte, das stark nach Brom roch. In Alkohol und Benzol löste es sich mit gelber Farbe. Bei Zugabe von Wasser zur alkoholischen Lösung schlug die Farbe nach weiß um unter gleichzeitiger Entstehung einer weißen Trübung.

Es handelt sich hier vermutlich um eine lockere Additionsverbindung des Broms mit Diäthylacetyl-antipyrin. Wurde die ätherische Lösung mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung geschüttelt, so kristallisierte aus der ätherischen Lösung beim Versetzen mit Petroläther die ursprüngliche Verbindung aus. Das Brom wurde also sehr leicht wieder abgespalten. Eine Substitution im Molekül hatte nicht stattgefunden.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-diäthylacetyl-amino-5-pyrazolon.

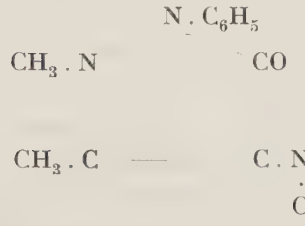


Um die Wirkung des Diäthylacetylrestes in Pyrazolabkömmlingen zu prüfen, stellte ich das dem Pyramidon entsprechende Diäthylacetyl-amino-antipyrin dar. Bei der Verabreichung von Pyramidon per os findet im Körper eine vollständige Abspaltung der beiden Methylgruppen statt, denn im Harn ist nach Jaffe[38]) Rubazonsäure und Antipyrylharnstoff nachweisbar, während unverändertes Pyramidon nicht gefunden wird. Es ist nun die Frage interessant, wie sich die Verhältnisse bei dem physiologischen Abbau nach Einführung eines haftfesten Acylrestes und weiterhin einer Äthylgruppe in die Aminogruppe des 4-Aminoantipyrins gestalten.

Läßt man zu 4-Aminoantipyrin in benzolischer Lösung unter Kühlung Diäthylacetylchlorid tropfen, so entsteht ein Niederschlag von salzsaurem Aminoantipyrin und 4-Diäthylacetyl-aminoantipyrin. Mit Hilfe von Wasser und Chloroform ließen sich die beiden Komponenten trennen. Die neue Verbindung kristallisierte aus der eingeengten Chloroformlösung in Nadeln vom Schmp. 237°.

38) B. 35, 2891 (1902).

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-(diäthylacetyl-äthyl-amino)-5-pyrazolon.



Mit Jodäthyl wurde in üblicher Weise der Äthylrest in das 4-Diäthylacetylaminoantipyrin eingeführt, und zwar unter Benutzung des Natriumsalzes des letzteren, das sich in Benzol mit metallischem Natrium gewinnen ließ. Die genannte Verbindung kristallisiert gut, Schmp. 117°.

E. Chinin-Abkömmlinge.

Zahlreiche Versuche sind unternommen worden, das Chinin und seine Salze zu entbittern. Neben der Synthese neuer Verbindungen in Anlehnung an die Konfiguration des Chinins gelangte man durch Verschluß der secundären Alkoholgruppe zwischen dem Chinolin- und dem Chinuclidinring zu mehr oder weniger bedeutungsvollen Chininderivaten. Teilweise sind die Salze dieser Acylderivate weniger bitter als die Chininsalze, wahrscheinlich infolge ihrer schwereren Löslichkeit. Diese Verbindungen können durchaus brauchbare Substitutionsprodukte des Chinins darstellen, da die Veränderungen in der sekundären Alkoholgruppe die Wirkung der Chininabkömmlinge nur unwesentlich beeinflussen [39]). Andererseits hängt die Resorption der Chininsalze nicht von der Wasserlöslichkeit ab. Die neuesten Untersuchungen über die Resorptionsbedingungen der Chininsalze, soweit sie aus der Ausscheidung im Harn erschlossen werden kann, stammt von Hartmann und

39) Heffter, Handbuch f. exp. Pharmakol. II, 1, S. 34, Verlag Jul. Springer, Berlin 1920.

Zila[40]). Sie fanden, daß die Resorption nicht von der Wasserlöslichkeit abhängt, Chinintannat z. B. wird nicht langsamer resorbiert als Chininhydrochlorid.

Weitere Versuche, das Chinin zu entbittern bzw. geschmacklose Chininsalze herzustellen, beruhen auf der Bindung der Alkaloide an Humussäuren[41]). „Chinin-Weil" stellt eine Verbindung von Chinin und Atophan dar, die geschmacklos ist. Seine Herstellung beruht auf der Erkenntnis, daß man geschmacklose Chininverbindungen für den Arzneigebrauch dadurch erhält[42]), daß man Chinin oder andere Chinaalkaloide und deren Salze mit solchen salzbildenden Stoffen in Reaktion bringt, die einen Chinolinring enthalten, so z. B. mit Chinolincarbonsäure, Oxychinolincarbonsäure oder deren Derivaten.

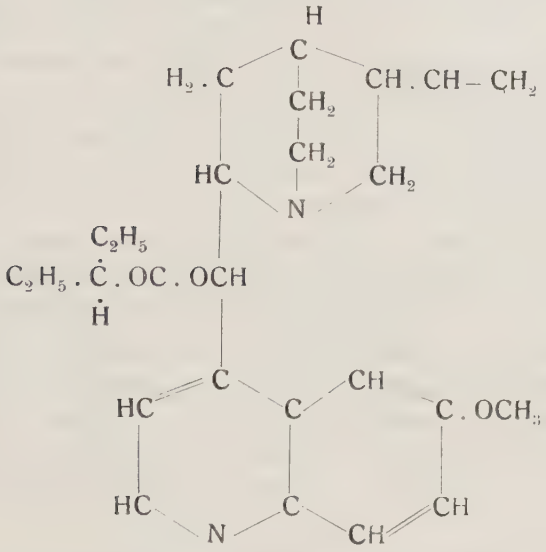
Bei dem Versuch, den Diäthylessigsäure-Ester des Chinins darzustellen — in der Hoffnung, daß dieser infolge seiner großen Haftfestigkeit dem neuen Stoff stärkere narkotische oder analgetische Effecte verleiht —, fand ich überraschend geschmacklose Chininabkömmlinge.

40) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **83**, 221 (1918).

41) C. 1927, II, 292.

42) C. 1930, II, 584.

Diäthylacetyl-chinin.



Wasserfreies Chinin, durch allmähliches Erwärmen des kristallwasserhaltigen Salzes auf 100° erhalten, wurde in Benzol unter Erwärmen gelöst und zu der Lösung Diäthylacetylchlorid im Überschuß zugegeben. Nach zweistündigem Erwärmen auf dem Wasserbade wurde das Benzol abdestilliert und der schmierige Rückstand in Wasser heiß gelöst. Aus der wässrigen Lösung kristallisierte nach einigem Stehen ein geschmackloses salzsaures Salz in büschelförmigen Nadeln, das sich durch die Analyse als salzsaures Diäthylacetyl-chinin mit 2 Mol Kristallwasser erwies. Beim Erwärmen beginnt es bei 96° zu sintern und schmilzt bei 114°. Die Ausbeute betrug jedoch nur 10—15% der Theorie. Aus der Mutterlauge konnte weiteres Hydrochlorid nicht gewonnen werden, vielmehr hinterblieb beim Eindampfen eine zähe Masse, die stark nach Diäthylessigsäure roch.

In einem weiteren Versuch wurde ohne Anwendung von Wärme gearbeitet. Wasserfreies Chinin wurde in Benzol suspendiert und mit einem Überschuß des Säurechlorids versetzt. Die Reaktion ging sichtbar vor sich, das Chinin löste

sich rasch zu einer gelben Flüssigkeit auf. Nach 24stündigem Stehen wurde die benzolische Lösung mit Wasser mehrmals ausgeschüttelt, worauf aus der wässrigen Lösung wieder die oben erhaltene Verbindung mit zwei Mol Kristallwasser in der gleichen Menge von 10—15% auskristallisierte. Aus der Mutterlauge schieden sich jedoch beim Stehen nach mehreren Tagen schön ausgebildete Oktaeder aus, die durch die Analyse als Diäthylacetyl-chinin-hydrochlorid mit einem Mol Kristallwasser festgestellt wurden. Diese Verbindung sintert bei 135° und schmilzt bei 142°. Wurde das Reaktionsgemisch drei Tage ohne Erwärmen bei Zimmertemperatur stehen gelassen, so schieden sich am Boden des Kolbens warzenförmige Kristalle ab, deren Menge nach dem Trocknen im Exsiccator ¾ des angewandten Chinins betrug. Sie ließen sich aus Wasser umkristallisieren und wurden in schönen Oktaedern vom Schmp. 142° erhalten. Die benzolische Lösung trübte sich an der Luft unter Abscheidung eines amorphen, klebrigen Niederschlages, der nach dem Trocknen im Exsiccator ein gelbliches Pulver bildete, das nach dem Umkristallisieren aus Wasser die gleichen Oktaeder ergab. Aus der benzolischen Mutterlauge wurde durch Ausschütteln mit Wasser und Kristallisation wieder das zuerst erhaltene Produkt mit zwei Mol Kristallwasser in Nadeln kristallisierend, erhalten. Die Gesamtausbeute bei diesem Versuch betrug ungefähr 70%.

Als günstige Arbeitsmethode erwies sich folgende, obwohl die Gefahr besteht, ein Gemisch der beiden Formen zu bekommen:

Chinin wurde in Benzol suspendiert und mit einem großen Überschuß Säurechlorid versetzt. Nach 12stündigem Stehen wurde das Benzol im Vakuum bei gelinder Temperatur abgesaugt und das erhaltene Rohprodukt aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Auf diese Weise wurden die Oktaeder mit einem Mol Kristallwasser in guter Ausbeute erhalten, aber vermischt mit geringen Mengen der zweiten Kristallisationsform, Nadeln mit zwei Mol Kristallwasser. Auf Grund der Kristallform, des spezifischen Gewichtes oder durch fraktionierte Kristallisation gelang es jedoch meist, die beiden Formen zu

trennen. Beide Verbindungsformen sind geschmacklos, ziemlich (etwa 0,5 : 100) schwer löslich in kaltem, leichter in heißem Wasser.

Daß es sich bei den beiden Stoffen um die gleiche Verbindung mit verschiedenem Kristallwassergehalt handelt, wurde einwandfrei bewiesen. Die aus ihnen hergestellte freie Base stellt den gleichen Stoff vor, der zwar nicht kristallisiert erhalten wurde, aber als pikrinsaures Salz zu identifizieren war. Zur Gewinnung der freien Base wurde eine wässrige Lösung der salzsauren Salze mit verdünnter Natriumbicarbonat-Lösung versetzt. Die ausfallenden Basen wurden in Äther aufgenommen und hinterblieben beim Verdunsten des Äthers als klebrige Masse, die sich nicht kristallisieren ließ. Mit Pikrinsäure aber wurden aus beiden Pikrate hergestellt, die identisch waren. Schmp. 110°, nach vorherigem Sintern.

Experimenteller Teil.

Diäthylacetyl-salizylsäure.

13,8 g Salizylsäure werden in 20 g Pyridin und 50 ccm absolutem Äther gelöst und unter guter Kühlung tropfenweise mit 13,5 g Diäthylacetylchlorid versetzt. Nach drei- bis viertägigem Stehen bei Zimmertemperatur, besser noch nach 6 bis 8 Tagen, wird die ätherische Lösung von ausgeschiedenem salzsauren Pyridin abfiltriert, dreimal mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Die Diäthylacetyl-salizylsäure hinterbleibt als farblose viskose Flüssigkeit. Bei längerem Stehen, meist nach ein bis zwei Tagen, erstarrt das Produkt zu einer Kristallmasse, die durch anhaftende Diäthylessigsäure schmierig ist. Diese wird durch Abpressen auf Ton beseitigt. Das Rohprodukt löst man in kalter 5%iger Natriumcarbonat-Lösung und versetzt unter Kühlung in einer Kältemischung tropfenweise mit Eisessig, bis die Trübung sich nicht mehr verstärkt. Beim Stehen geht die milchig-ölige Fällung in feine Kristallblättchen über. Aus Petroläther umkristallisiert, schmilzt der Stoff bei 55°. Er ist löslich in allen organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser. Die verdünnt-alkoholische Lösung gibt keine Reaktion mit Eisen(3)chlorid. Die Ausbeute beträgt 70% der Theorie.

4,03 mg Sbst.: 9,78 mg CO_2, 2,42 mg H_2O.
$C_{13}H_{16}O_4$ Ber. C 66,06%, H 6,83%.
Gef. C 66,18%, H 6,71%.

Diäthylacetylsalizylsaures Natrium.

I. 10 g Diäthylacetylsalizylsäure werden in 100 ccm Methylalkohol gelöst und mit 10 g getrocknetem Natrium-

carbonat 15 Minuten geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren vom Carbonat läßt man den Methylalcohol verdunsten. Das Natriumsalz hinterbleibt als amorphe Masse, die sich zu einem Pulver zerreiben läßt. Zur Reinigung wird es mehrmals mit Äther extrahiert, abgesaugt und getrocknet.

II. Man versetzt die methylalkoholische Lösung nach dem Filtrieren vom Carbonat mit einem Überschuß von Äther, wobei das Natriumsalz als dicke Gallerte ausfällt. Nach einigem Stehen wird es amorph und läßt sich abnutschen. Nach dem Waschen mit Äther besitzt das Salz eine rein weiße Farbe und keinerlei Geruch.

III. Man verfährt wie bei II., verwendet aber statt Alkohol wasserhaltiges Aceton.

Das Salz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Methylalkohol, unlöslich in Äther und Chloroform.

0,5278 g Sbst.: 0,1453 g Na_2SO_4
$C_{13}H_{15}O_4Na$ Ber. Na 8,9%.
Gef. Na 8,7%.

Diäthylacetyl-salizylsaures Calcium.

0,4 g Calcium werden in 200 ccm absolutem Alkohol mehrere Stunden am Rückflußkühler gekocht, wobei sich das Metall unter Bildung von Calciumalkoholat auflöst. Dieses scheidet sich amorph ab. Dann gibt man die absolutalkoholische Lösung von 4,7 g Diäthylacetyl-salizylsäure hinzu. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad klärt sich die Flüssigkeit vollkommen. Nachdem $\frac{3}{4}$ des Alkohols abdestilliert ist, fällt in der Kälte das diäthylacetyl-salizylsaure Calcium als weißes amorphes Pulver aus. Es wird mit wenig absolutem Alkohol gewaschen und getrocknet. Das Salz löst sich leicht in Wasser und Alkohol, weniger löslich ist es in Äther und Benzol.

0,617 g Subst.: 0,179 g $CaSO_4$.
$C_{26}H_{30}O_8Ca$ Ber. Ca 8,52%.
Gef. Ca 8,54%.

Diäthylacetylsalizylsaures Chinin.

I. 3,2 g wasserfreies Chinin und 2,5 g Diäthylacetyl-salizylsäure werden in absolutem Alkohol gelöst. Beim Absaugen des Lösungsmittels bläht sich der Rückstand stark auf. Zur Beseitigung der überschüssigen Diäthylacetyl-salizylsäure extrahiert man das Salz mit Petroläther, löst wieder in Alkohol und saugt ab. Das glasige Produkt läßt sich zu einem weißen Pulver zerreiben. Das Salz ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Benzol und Chloroform, schwerlöslich in Wasser, unlöslich in Petroläther.

II. Verreibt man 3,2 g wasserfreies Chinin und 2,5 g Diäthylacetyl-salizylsäure mit wenig Alkohol, so erhält man eine ölige Flüssigkeit, die beim Stehen zu einer glasigen Masse erstarrt. Nach Extraction mit Petroläther erhält man aus alkoholischer Lösung das gleiche Salz wie bei I.

4,372 mg Sbst.: 11,283 mg CO_2, 2,856 mg H_2O.
$C_{33}H_{40}N_2O_6$ Ber. C 70,68%, H 7,20%.
Gef. C. 70,38%, H 7,31%.
0,2946 g Sbst.: zur Spaltung 9,55 ccm n/10 Na O H.
Ber. Diäthylacetylsalizylsäure 38,36%.
Gef. Diäthylacetylsalizylsäure 38,26%.

Diäthylacetylsalizylsäure-iso-amylester.

20,8 g Salizylsäure-iso-amylester werden in 20 g Pyridin gelöst und unter guter Kühlung tropfenweise mit 13,5 g Diäthylacetylchlorid versetzt. Nach zweitägigem Stehen gießt man das Gemisch auf eine Eis-Salzsäure-Mischung und nimmt den gebildeten Ester mit Äther auf. Nach dem Waschen mit verdünnter Salzsäure, Natriumcarbonatlösung und Wasser hinterbleibt beim Abdestillieren des Äthers ein gelbliches Öl. Diese wird durch wiederholte Vakuumdestillation gereinigt. Nach einem Vorlauf von unverändertem Ester bei 15 mm und 151–152° erhält man den neuen Stoff als farblose, fast geruchlose Flüssigkeit vom $Kp_{3\ mm}$ 180°. Die Ausbeute beträgt 75%.

Die ölige Flüssigkeit mischt sich mit allen organischen Lösungsmitteln in jedem Verhältnis, sie ist unlöslich in Wasser.

5,235 mg Sbst.: 13,585 mg CO_2, 4,020 mg H_2O.
$C_{18}H_{26}O_4$ Ber. C 70,55%, H 8,56%.
Gef. C 70,53%, H 8,56%.

Diäthylacetyl-salizylsäure-methylester.

Zu einer eisgekühlten Mischung von 15,2 g Salizylsäure-methylester und 20 g Pyridin tropft man langsam 13,5 g Säurechlorid. Nach 48 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur wird das Pyridin mit eisgekühlter Salzsäure entfernt, das gelbe Öl in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach dem Absaugen des Äthers fractioniert man das erhaltene Rohprodukt. Nach einem geringen Vorlauf destilliert der neue Ester bei 3 mm und 140—141° als geruchlose ölige Flüssigkeit, die mit organischen Lösungsmitteln leicht mischbar ist. 75% Ausbeute.

4,49 mg Sbst.: 11,082 mg CO_2, 2,91 mg H_2O.
$C_{14}H_{18}O_4$ Ber. C 67,20%, H 7,25%.
Gef. C 67,31%, H 7,25%.

Diäthylacetyl-salizylsäure-phenylester.

13,5 g Diäthylacetylchlorid werden in 50 ccm absolutem Äther gelöst und zu einer Lösung von 21,4 g Salol in 100 ccm absolutem Äther und 10 g Pyridin gegeben. Nach zwei Tagen gießt man das Reaktionsgemisch auf Eis und Salzsäure, wäscht die ätherische Lösung mit Salzsäure und Wasser und destilliert den Äther ab. Der rohe Ester wird durch wiederholte Destillation im Vakuum gereinigt. Farbloses, dickflüssiges Öl vom $Kp_{3\ mm}$ 195—197° (Badtemp. 230°). Die Ausbeute beträgt 75%.

5,052 mg Sbst.: 13,56 mg CO_2, 2,93 mg H_2O.
$C_{19}H_{20}O_4$ Ber. C 73,04%, H 6,46%.
Gef. C 72,96%, H 6,49%.

O-Diäthylacetylsalizylamid.

7 g gut getrocknetes Salizylamid in einer Lösung von 10 g Pyridin und 20 ccm absolutem Äther versetzt man unter Kühlung allmählich mit 7 g Diäthylacetylchlorid. Nach zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Pyridin mit 20%iger Salzsäure entfernt, die ätherische Lösung mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Aus der trocknen ätherischen Lösung fällt der neue Stoff kristallin aus. Das Rohprodukt reinigt man durch wiederholtes Fällen der ätherischen Lösung mit Petroläther. Aus alkoholischer Lösung scheidet sich die Substanz stets ölig ab. Aus einer Äther-Petroläther-Mischung umkristallisiert, zeigen die filzigen Nadeln den Schmp. 102°. Das reine Produkt ist leicht löslich in Alkohol, Äther und Eisessig, unlöslich in Wasser und Petroläther und gibt mit Eisen(3)chlorid keine Reaktion. Ausbeute 70%.

4,792 mg Sbst.: 11,63 mg CO_2, 3,11 mg H_2O.
0,2474 g Sbst.: zur Neutralisation 10,54 ccm n/10 HCl.
$C_{13}H_{17}O_3N$ Ber. C 66,34%, H 7,28%,
Gef. C 66,19%, H 7,26%,
Ber. N 5,95%.
Gef. N 5,95%.

N-Diäthylacetyl-O-diäthylacetyl-salizylamid.

27 g Diäthylacetylchlorid und 13,7 g Salizylamid werden in 30 g Pyridin zur Reaktion gebracht. Die schon in der Kälte lebhaft einsetzende Reaktion vollendet man durch dreistündiges Erwärmen auf dem Wasserbade unter Rückflußkühlung. Beim Aufgießen des Reaktionsgemisches auf eine Mischung von gestoßenem Eis und Salzsäure scheidet sich das neue Produkt ölig ab, während das Pyridin als salzsaures Salz in Lösung geht. Das Öl wird in Äther aufgenommen und dieser nach Behandlung mit verdünnter Salzsäure getrocknet und abdestilliert. Es hinterbleibt die neue Verbindung als farbloses Öl, das durch

Umfällen aus alkoholischer Lösung mit Wasser gereinigt wird. Die Kristallisation aus verdünntem Alkohol liefert farblose Nadeln vom Schmp. 67°. Ausbeute 70%.

5,021 mg Sbst.: 12,59 mg CO_2, 3,63 mg H_2O.
0,2741 g Sbst.: zur Neutralisation 7,91 ccm n/10 HCl.
$C_{19}H_{27}O_4N$ Ber. C 68,43%, H 8,16%, N 4,19%.
Gef. C 68,45%, H 8,10%, N 4,04%.

α-Bromdiäthylacetyl-salizylsäure.

15 g Salizylsäure werden in 20 g Pyridin und 50 ccm absolutem Äther gelöst und unter Kühlung mit 21 g α-Bromdiäthylacetylchlorid versetzt. Das Pyridin wird nach 2 Tagen mit Salzsäure in üblicher Weise beseitigt. Nach dem Verdunsten des Äthers erhält man ein farbloses Öl, das beim Stehen in der Kälte zu weißen Kristallen erstarrt. Diese werden mehrmals aus alkoholischer Lösung mit Wasser gefällt, um die Salizylsäure zu beseitigen, und schließlich aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 96°. Der Stoff ist löslich in allen organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser, er gibt keine Reaktion mit Eisen(3)chlorid. Die Ausbeute beträgt 75%.

4,372 mg Sbst.: 7,895 mg CO_2, 1,993 mg H_2O.
0,2205 g Sbst.: 0,1306 g Ag Br.
$C_{13}H_{15}O_4Br$ Ber. C 49,52%, H 4,80%, Br 25,36%.
Gef. C 49,25%, H 5,10%, Br 25,10%.

α-Bromdiäthylacetylsalizylsaures Natrium.

Bringt man in 20 ccm absoluten Alkohol 0,23 g Natriumdraht, so löst sich dieser unter lebhafter Wasserstoffentwicklung zu Natriumalkoholat auf. Zu der Lösung wird 3,2 g α-Bromdiäthylacetyl-salizylsäure gegeben und nach ½stündigem Stehen die Hauptmenge des Alkohols abdestilliert. Aus der eingeengten Lösung scheidet sich das Natriumsalz amorph ab.

Durch wiederholtes Verreiben mit Äther und Absaugen erhält man ein reines Produkt, das leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther ist.

0,643 g Sbst.: 0,1318 g Na_2SO_4
0,1992 g Sbst.: zur Bindung des Broms 5,85 ccm n/10 $AgNO_3$.
$C_{13}H_{14}O_4BrNa$: Ber. Br 23,71%, Na 6,83%.
Gef. Br 23,47%, Na 6,64%.

α-Bromdiäthylacetyl-salizylsaures Calcium.

0,4 g Calcium werden mit 200 ccm absolutem Alkohol mehrere Stunden am Rückflußkühler gekocht, wobei sich das Metall unter Bildung von Calciumalkoholat auflöst. Gibt man die absolut-alkoholische Lösung von 6,3 g α-Bromdiäthylacetylsalizylsäure zu und erwärmt auf dem Wasserbade, so klärt sich die Flüssigkeit unter Bildung des Calciumsalzes. Nach dem Abdestillieren bleibt das Salz amorph zurück und wird mit Alkohol gewaschen und getrocknet.

0,4511 g Sbst.: zur Bindung des Broms 13,35 ccm n 10 $AgNO_3$.
0,532 g Sbst.: 0,1103 g $CaSO_4$
$C_{26}H_{28}O_8Br_2Ca$ Ber. Br 23,92%, Ca 5,93%.
Gef. Br 23,65%, Ca 6,10%.

α-Bromdiäthylacetylsalizylsaures Chinin.

3,2 g wasserfreies Chinin und 3,3 g α-Bromdiäthylacetylsalizylsäure werden in Äther oder Alkohol gelöst. Beim Absaugen des Lösungsmittels bläht sich die Substanz stark auf und bildet amorphe Blättchen. Man zerreibt sie zu einem Pulver und beseitigt überschüssige α-Bromdiäthylacetylsalizylsäure durch Extraction mit Petroläther. Nochmaliges Lösen in Alkohol oder Äther und Absaugen des Lösungsmittels liefert das Salz in reiner Form. Die amorphen Blättchen lösen sich in Äther, Alkohol, Aceton und Chloroform, schwer in Wasser,

unlöslich sind sie in Petroläther. Beim Aufbewahren wird das Salz unansehnlich und feucht.

0,4532 g Sbst.: zur Bindung des Broms 7,10 ccm N/10 $AgNO_3$.
0,421 mg Sbst.: 9,528 mg CO_2, 2,374 mg H_2O
$C_{33}H_{39}N_2O_6Br$ Ber. C 61,95%, H 6,15%, Br 12,79%
Gef. C 61,72%, H 6,31%, Br 12,52%

α-Bromdiäthylacetyl-salizylsäure-iso-amylester.

Zu einem Gemisch von 21 g Salizylsäure-iso-amylester und 20 g Pyridin in absolutem Äther gibt man unter Kühlung 21 g α-Bromdiäthylacetylchlorid. Man läßt die Mischung zwei Tage stehen und gießt auf eine Eis-Salzsäure-Mischung. Die ätherische Lösung wird mit verdünnter Salzsäure gewaschen und der Äther abdestilliert. Bei der Vakuumdestillation des öligen Rückstandes geht die neue Verbindung bei 2 mm und 173—175° über. Unlöslich in Wasser, ist der neue Ester leicht mischbar mit allen organischen Lösungsmitteln.

3,611 mg Sbst.: 7,413 mg CO_2, 2,165 mg H_2O.
0,3918 g Sbst.: zur Bindung des Broms 10,05 ccm n/10 $AgNO_3$.
$C_{18}H_{25}O_4Br$ Ber. C 56,09%, H 6,54%, Br 20,76%.
Gef. C 55,99%, H 6,71%, Br 20,50%.

α-Bromdiäthylacetyl-salizylsäure-methylester.

15 g Salizylsäure-methylester werden in 50 ccm absolutem Äther gelöst und nach Zugabe von 20 g Pyridin tropfenweise mit 21 g α-Bromdiäthylacetylchlorid versetzt. Nach zwei Tagen ist die Reaktion beendet, das salzsaure Pyridin wird abfiltriert, die ätherische Lösung mit 20%iger Salzsäure behandelt, mit Wasser gewaschen und der Äther abdestilliert. Es verbleibt ein gelbliches Öl, bei dessen Fraktionierung nach einem Vorlauf

von unverändertem Salizylsäuremethylester der neue Stoff bei 3 mm und 175° destilliert.

4,112 mg Sbst.: 7,683 mg CO_2, 1,955 mg H_2O
0,3194 g Sbst.: zur Bindung des Broms 9,60 ccm n/10 $AgNO_3$.
$C_{14}H_{17}O_4$ Br Ber. C 51,05%, H 5,21%, Br 24,29%.
Gef. C 50,96%, H 5,32%, Br 24,02%.

α-Bromdiäthylacetyl-salizylsäure-phenylester.

Zur Kupplung von α-Bromdiäthylacetylchlorid mit Salol, löst man 21 g Salol in 100 ccm trockenem Äther und gibt 20 g Pyridin und 21 g Säurechlorid zu. Die lebhafte Reaktion wird durch Eiskühlung gemildert. Die Umsetzung ist nach zweitägigem Stehen beendet, beim Abfiltrieren des salzsauren Pyridin bleibt das ätherische Filtrat klar. Nach Behandlung mit verdünnter Salzsäure und Wasser läßt man den Äther verdunsten. Das erhaltene zähe Öl wird im Vakuum destilliert. Mehrmalige Fraktionierung liefert ein reines Produkt vom $Kp_{2\ mm}$ 203–205°.

5,011 mg Sbst.: 10,734 mg CO_2, 2,293 mg H_2O.
0,3489 g Sbst.: zur Bindung des Broms 8,85 ccm n/10 $AgNO_3$.
$C_{19}H_{19}O_4$ Br Ber. C 58,30%, H 4,90%, Br 20,44%.
Gef. C 58,42%, H 5,12%, Br 20,27%.

Diäthylacetyl-p-phenetidin.

27 g frisch destilliertes p-Phenetidin, in 100 ccm absolutem Äther gelöst, werden mit einer Lösung von 13,5 g Diäthylacetylchlorid in trockenem Äther versetzt. Sogleich beginnt die Ausscheidung von salzsaurem p-Phenetidin. Nach ½-stündigem Erwärmen auf dem Wasserbade zur Vollendung der Reaktion wird der Äther abgesaugt, der Rückstand in salzsäurehaltigem Wasser suspendiert und in einem offenen Gefäße eine halbe Stunde turbiniert. Das gebildete salzsaure p-Phenetidin geht hierbei in Lösung, während die neue Verbindung sich kristalli-

nisch abscheidet. Nach dem Abnutschen wird das Rohprodukt mit Wasser gewaschen, in alkoholischer Lösung mit Kohle zur Entfärbung gekocht und aus verdünntem Alkohol kristallisiert. Die stark glänzenden Nadeln schmelzen bei 134°. Die Ausbeute beträgt 85% der Theorie.

4,802 mg Sbst.: 12,572 mg CO_2, 3,883 mg H_2O
0,2115 g Sbst.: zur Neutralisation 9,11 ccm n/10 HCl.
$C_{14}H_{21}O_2N$ Ber. C 71,44%, H 9,00%, N 5,96%.
Gef. C 71,44%, H 9,05%, N 6,03%.

Diäthyläthenyl-p-diäthoxy-diphenyl-amidin.

23,5 g Diäthylacetyl-p-phenetidin werden fein gepulvert, mit 30 g Benzol übergossen und unter Kühlung 10,5 g Phosphorpentachlorid zugegeben. Zu dem Gemisch gibt man sogleich 13,7 g p-Phenetidin in 20 g Benzol ebenfalls unter Kühlung zu. Darauf wird zur Beendigung der Reaktion mehrere Stunden unter Rückflußkühlung erwärmt. Hierbei färbt sich das Gemisch rötlich-raun, es bildet sich ein Rückstand von gleicher Farbe. Sobald die Salzsäureentwicklung aufgehört hat, destilliert man das Benzol ab und kocht den harzigen Rückstand dreimal mit salzsäurehaltigem Wasser aus. Nach dem Erkalten scheidet sich aus der Lösung zunächst unverändertes Diäthylacetyl-p-phenetidin in geringer Menge ab. Aus dem eingeengten Filtrat kristallisiert das salzsaure Salz des Amidins, das man aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 226°.

Das freie Amidin wird aus wässriger Lösung mit Ammoniak abgeschieden, die milchige Fällung mit Äther ausgeschüttelt und das Amidin aus der ätherischen Lösung kristallisiert. Es stellt weiße Kristallblättchen vom Schmp. 79° dar, löslich in Äther, Alkohol, Chloroform und Petroläther, unlöslich dagegen in Wasser. Löst man die freie Base in konzentrierter Salzsäure auf, so scheidet sich beim Abkühlen das salzsaure Salz des Amidins in feinen Nadeln ab. Diese lösen sich in Wasser, Alkohol und Chloroform. Ausbeute 75%.

4,867 mg Sbst.: 13,11 mg CO_2, 3,68 mg H_2O.
$C_{22}H_{30}O_2N_2$ Ber. C 73,70%, H 8,44%.
Gef. C 73,47%, H 8,46%.

N-Methyl-N-diäthylacetyl-p-phenetidin.

Man gibt 2,3 g drahtförmiges Natrium zu einer Lösung von 23 g Diäthylacetyl-p-phenetidin in der hinreichenden Menge Xylol und kocht das Gemisch mehrere Stunden am Rückflußkühler, wobei das Metall unter Wasserstoffentwicklung und Bildung der Natriumverbindung verschwindet. Nach dem Erkalten werden 15 g Jodmethyl (5% Überschuß) zugegeben. Man erwärmt auf dem Wasserbade, bis sich kein Natriumjodid mehr abscheidet. Nach dem Abfiltrieren vom ausgeschiedenen Jodnatrium wird das Xylol im Dampfstrome entfernt, der ölige Rückstand in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen. Bei der Vakuumdestillation des Rückstandes erhält man ein fast farbloses Öl. $Kp_{2\ mm}$: 160 –163°. Beim Aufbewahren färbt sich die Substanz braun.

4,375 mg Sbst.: 11,635 mg CO_2, 3,577 mg H_2O.
$C_{15}H_{23}O_2N$ Ber. C 72,24%, H 9,30%.
Gef. C 72,53%, H 9,15%.

N-Äthyl-N-diäthylacetyl-p-phenetidin.

Die Natriumverbindung wird in gleicher Weise erhalten wie bei der vorigen Verbindung. Fügt man zu der erkalteten Lösung Jodäthyl, so beginnt sogleich die Abscheidung von Natriumjodid, die durch Erwärmen auf dem Wasserbade zu Ende geführt wird. Nach dem Abgießen vom ausgeschiedenen Jodnatrium entfernt man das Xylol durch Destillation mit Wasserdampf und nimmt den öligen Rückstand in Äther auf. Bei Zusatz von Petroläther zur ätherischen Lösung fällt unverändertes Diäthylacetyl-p-phenetidin in geringer Menge aus. Nach dem Verdunsten des Äthers erhält man ein Öl, das im Vakuum destilliert wird. Der neue Stoff wird als farbloses Öl

vom $Kp_{5\ mm}$ 145° erhalten, das sich bald beim Aufbewahren braun färbt.

5,112 mg Sbst.: 13,575 mg CO_2, 4,41 mg H_2O.
$C_{16}H_{25}O_2N$ Ber. C 72,97%, H 9,58%.
Gef. C 72,42%, H 9,65%.

α-Bromdiäthylacetyl-p-phenetidin.

Löst man 27 g frisch destilliertes p-Phenetidin in 100 ccm trockenem Äther und gibt nach und nach 21 g α-Bromdiäthylacetylchlorid zu, so entsteht sofort eine Ausscheidung von salzsaurem p-Phenetidin. Zur Mäßigung der Reaktion kühlt man zunächst mit Wasser und vollendet dann die Umsetzung durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbad. Das chlorwasserstoffsaure Salz wird mit Wasser aufgenommen, die ätherische Lösung gewaschen und getrocknet. Der ölige Rückstand, der nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt, wird aus alkoholischer Lösung mit Wasser kristallin gefällt. Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol unter Zusatz von Kohle ergibt weiße Kristallwürfel vom Schmp. 52°. Die Verbindung ist löslich in Alkohol und Äther, schwerlöslich in Wasser. In warmem Wasser zerfließen die Kristalle zu einem Öl.

4,925 mg Sbst.: 9,62 mg CO_2, 2,905 mg H_2O.
0,317 g Sbst.: zur Bindung des Broms 9, 55 ccm n/10 $AgNO_3$.
$C_{14}H_{20}O_2N$ Br Ber. C 53,49%, H 6,42%, Br 25,44%.
Gef. C 53,28%, H 6,60%, Br 25,30%.

Diäthylacetyl-p-aminobenzoesäure-äthylester.

33 g p-Aminobenzoesäureäthylester werden in 200 ccm trockenem Äther gelöst und zu dieser Lösung unter Rühren langsam 13,5 g Diäthylacetylchlorid zugegeben. Es scheidet sich sofort ein Niederschlag ab. Nach beendetem Eintragen erwärmt

man zwei Stunden auf dem Wasserbade und destilliert den Äther größtenteils ab. Der Rückstand wird in salzsäurehaltigem Wasser suspendiert und eine halbe Stunde im offenen Gefäß gerührt. Die Kristalle des neuen Esters trennt man durch Abnutschen von der salzsauren Lösung und wäscht sie mit Wasser nach. Nach mehrmaligem Umfällen aus alkoholischer Lösung mit Wasser kristallisiert der neue Ester aus verdünntem Alkohol in weißen filzigen Nadeln, die den Schmp. 96° zeigen. Die Ausbeute beträgt 85% der Theorie.

4,631 mg Sbst.: 11,58 mg CO_2, 3,282 mg H_2O.
$C_{15}H_{21}O_3N$ Ber. C 68,39%, H 8,04%.
Gef. C 68,20%, H 7,93%.

α-Bromdiäthylacetyl-p-aminobenzoesäure-äthylester.

Man tropft 21 g α-Bromdiäthylacetylchlorid zu 33 g p-Aminobenzoesäureäthylester, in Äther gelöst, hinzu und erwärmt das Gemisch eine halbe Stunde auf dem Wasserbade. Nach weiterer Behandlung in üblicher Weise, Entfernung des salzsauren Esters und Waschen des Äthers erhält man beim Verdunsten ein Öl, das beim Stehen kristallin erstarrt. Mit Kohle entfärbt kristallisiert der neue Stoff aus verdünntem Alkohol in kleinen Blättchen. Schmp. 44°. Die Ausbeute beträgt 60%. Bei der Aufbewahrung färbt sich die Substanz gelb.

4,275 mg Sbst.: 8,236 mg CO_2, 2,273 mg H_2O.
0,4221 g Sbst.: zur Bindung des Broms 12,40 ccm n 10 $AgNO_3$.
$C_{15}H_{20}O_3NBr$ Ber. C 52,61%, H 5,89%, Br 23,36%.
Gef. C 52,54%, H 5,95%, Br 23,47%.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-diäthylacetyl-5-pyrazolon.

Zu 19 g Antipyrin unter Schwefelkohlenstoff gibt man 20 g Aluminiumpulver und 13,5 g Diäthylacetylchlorid. Die von selbst einsetzende Reaktion wird durch dreistündiges Erwärmen

am Rückflußkühler unterstützt. Nach beendeter Salzsäureentwicklung verdampft man den Schwefelkohlenstoff und versetzt den davon im Vakuum möglichst befreiten Rückstand mit Eiswasser. Es scheidet sich dann die neue Diäthylacetylverbindung ölig ab und erstarrt bald in tafelförmigen Kristallen. Unter Zusatz von Kohle aus heißem Wasser umkristallisiert, bildet das Produkt stark glänzende Kristallschuppen vom Schmp. 128°. Ausbeute 65%.

4,674 mg Sbst.: 12,24 mg CO_2, 3,20 mg H_2O.
$C_{17}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 71,28%, H 7,75%.
Gef. C 71,42%, H 7,66%.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-diäthylacetyl-amino-5-pyrazolon.

Man tropft 7 g Diäthylacetylchlorid langsam zu einer eisgekühlten Lösung von 20 g Aminoantipyrin in trockenem Benzol. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, wobei der Niederschlag feinpulvrig wird. Nach dem Abdestillieren des Benzols nimmt man den Rückstand mit Wasser und Chloroform auf. Durch Nachwaschen mit Wasser beseitigt man die letzten Anteile von salzsaurem Aminoantipyrin aus der Chloroformlösung und stellt diese zur Kristallisation auf Eis. Die nach mehreren Stunden abgeschiedenen Kristalle werden aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Die filzigen Nadeln schmelzen bei 237°.

4,942 mg Sbst.: 12,265 mg CO_2, 3,37 mg H_2O.
$C_{17}H_{23}O_2N_3$ Ber. C 67,73%, H 7,69%.
Gef. C 67,69%, H 7,63%.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-(diäthylacetyl-äthyl-amino)-5-pyrazolon.

Eine Suspension von 30,2 g Diäthylacetyl-4-amino-antipyrin und 2,3 g Natrium in 100 ccm trockenem Benzol wird solange am Rückflußkühler gekocht, bis die Flüssigkeit unter Wasser-

stoffentwicklung und Bildung der Natriumverbindung klar geworden ist. Nach dem Erkalten gibt man 17 g Jodäthyl zu und erwärmt auf dem Wasserbade, bis die Abscheidung des Natriumjodids vollendet ist. Aus der abfiltrierten benzolischen Lösung scheidet sich zunächst eine geringe Menge unverändertes Diäthylacetyl-aminoantipyrin ab. Beim Einengen des Filtrates kristallisiert die neue Verbindung in Nadeln, die aus Alkohol unter Zusatz von Kohle umkristallisiert werden. Schmp. 117°.

4,825 mg Sbst.: 12,23 mg CO_2, 3,57 mg H_2O.
$C_{19}H_{27}O_2N_3$ Ber. C 69,26%, H 8,27%.
Gef. C 69,13%, H 8,28%.

Diäthylacetylchinin-hydrochlorid. $2H_2O$.

3,2 g wasserfreies Chinin werden in Benzol unter Erwärmen gelöst und 2 g Diäthylacetylchlorid zugegeben. Nach zweistündigem Erhitzen auf dem Wasserbad destilliert man das Benzol ab und löst den zähen braunen Rückstand in heißem Wasser. Aus der wässrigen Lösung scheidet sich in der Kälte das salzsaure Salz in Büscheln von feinen Kristallnadeln ab. Die Ausbeute beträgt 10—15% der Theorie. Das Salz ist geschmacklos, ziemlich schwerlöslich in kaltem Wasser, leichter in kochendem Wasser, sehr leicht in Alkohol. Es sintert bei 96° und schmilzt bei 114°.

4,719 mg Sbst.: 10,90 mg CO_2, 3,36 mg H_2O.
3,278 mg Sbst.: 0,157 ccm N (25°, 761 mm).
$C_{26}H_{39}N_2O_5Cl$ Ber. C 63,07%, H 7,94%, N 5,66%.
Gef. C 63,17%, H 7,99%, N 5,50%.

Diäthylacetylchinin-hydrochlorid. $1H_2O$.

3,2 g wasserfreies Chinin werden in der fünffachen Menge Benzol suspendiert und mit 2 g Diäthylacetylchlorid versetzt. Die Reaktion geht mit mäßiger Geschwindigkeit vor sich. Es entsteht eine vollkommen klare Lösung von gelblicher Farbe. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das

Benzol im Vakuum bei 40—50° abgesaugt, wobei eine starke amorphe Fällung entsteht. Nach Beseitigung der letzten Anteile des Benzols hinterbleibt ein weißes Pulver, das aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wird. Die weißen Oktaeder sind schwerlöslich in kaltem Wasser (0,5 : 100) leichter in heißem, sehr leicht in Alkohol. Das Salz sintert bei 135°, Schmp. 142°. Ausbeute 75%.

4,732 mg Sbst.: 11,31 mg CO_2, 3,32 mg H_2O.
3,564 mg Sbst.: 0,193 ccm N (25° 761 mm).
$C_{26}H_{37}N_2O_4Cl$ Ber. C 65,45%, H 7,82%, N 5,9%.
Gef. C 65,20%, H 7,85%, N 6,1%.

Diäthylacetylchinin-pikrat.

2 g Diäthylacetylchininhydrochlorid . 2 H_2O werden in Wasser suspendiert und solange Alkohol zugegeben bis gerade Lösung erfolgt. Hierzu gibt man eine Lösung von einem Gramm Pikrinsäure in Wasser. Es entsteht sofort eine gelbe Fällung des pikrinsauren Salzes. Das Produkt wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Schmp. 110° nach vorherigem Sintern.

Das gleiche Pikrat gewinnt man, wenn man das salzsaure Salz mit einem Mol Kristallwasser anwendet. Auch dieses Pikrat zeigt den Schmp. 110°. Ein Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression.

3,11 mg Sbst. 0,285 ccm N (25° 761 mm).
$C_{32}H_{37}N_5O_{10}$ Ber. 10,75% N Gef. 10,51% N

Vorstehende Arbeit wurde im Institut für Pharmazie und Chemische Technologie der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W. auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. P. Kaufmann ausgeführt.

Es sei mir gestattet, dem Direktor des Institutes, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Kaufmann für sein stets gezeigtes Interesse und die wohlwollende Förderung dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 18. Mai 1908 wurde ich, Erich Engelsing, in Kohlscheid bei Aachen als jüngster Sohn des Apothekers Carl Engelsing geboren. Nach Besuch der Volksschule in Kohlscheid und des Städt. Realgymnasiums in Aachen bestand ich Ostern 1927 die Reifeprüfung. Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Hirsch-Apotheke zu Berg. Gladbach, bzw. in der elterlichen Apotheke zu Kohlscheid, legte ich Ostern 1929 die pharmazeutische Vorprüfung ab. Nach Studiensemestern in Aachen, München und Münster bestand ich Ostern 1932 das pharmazeutische Staatsexamen mit „sehr gut". Ich arbeitete dann organisch-präparativ und begann im Herbst 1932 am Institut für Pharmazie und Chemische Technologie zu Münster i. W. bei Herrn Prof. Dr. H. P. Kaufmann die vorliegende Arbeit.